

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 434 517**

51 Int. Cl.:

**A01N 47/46** (2006.01)  
**A01N 37/02** (2006.01)  
**A01N 25/18** (2006.01)  
**A23B 4/16** (2006.01)  
**A23B 7/144** (2006.01)  
**A23B 7/152** (2006.01)  
**A23B 9/18** (2006.01)  
**A23B 9/22** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.05.2005 E 05741918 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.06.2013 EP 1838150**

54 Título: **Composiciones y procedimientos pesticidas**

30 Prioridad:

**24.12.2004 AU 2004907399**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

**16.12.2013**

73 Titular/es:

**COMMONWEALTH SCIENTIFIC AND INDUSTRIAL  
RESEARCH ORGANISATION (50.0%)  
Limestone Avenue  
Campbell, ACT 2612, AU y  
GRAINS RESEARCH AND DEVELOPMENT  
CORPORATION (50.0%)**

72 Inventor/es:

**REN, YONGLIN;  
WATERFORD, COLIN y  
LEE, BYUNGHO**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

**ES 2 434 517 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

## Composiciones y procedimientos pesticidas

5 La presente invención se refiere a nuevas composiciones plaguicidas que contienen un formiato de alquilo y un éster isotiocianico, a métodos para aplicar fumigantes y a métodos para controlar plagas utilizando una combinación de fumigantes.

## Antecedentes de la invención

10 Los fumigantes se utilizan ampliamente para la desinfección y protección contra la infección, que es generalmente necesaria para proteger mercancías particuladas (como granos) y otros productos almacenados (que incluyen productos alimenticios perecederos y durables o flores cortadas), materiales porosos (por ejemplo, tierra o madera) y espacios (edificios vacíos o edificios que contienen mercancías). Un fumigante ideal debería ser tóxico para los insectos, psócidos, ácaros, nematodos, bacterias, hongos y sus esporas, virus y mohos y otra biota plaga. Debería ser eficaz en bajas concentraciones. Idealmente debería ser poco absorbido por los materiales de la región fumigada. Debería tener una baja fitotoxicidad para las mercancías. Debería tener una baja toxicidad crónica para los mamíferos y no dejar ningún residuo o dejar un residuo inerte. Además, el fumigante ideal no debería presentar ninguna dificultad en cuanto se refiere a una manipulación segura, y no debería afectar negativamente a la mercancía ni al espacio a ser fumigados.

25 Ningún fumigante cumple con todos estos criterios "ideales". Los dos fumigantes de uso más común en la fumigación de granos, otros materiales particulados, frutas y madera son fosfina y bromuro de metilo. Sin embargo el uso de bromuro de metilo debió ser discontinuado en Australia y otros países desarrollados después de 2005. El disulfuro de carbono fue propuesto recientemente como una alternativa a estos fumigantes (WO 93/13659) pero ya no está registrado para su uso como fumigante en Nueva Gales del Sur, Australia. Como resultado, se espera que la fosfina se convierta en el único fumigante registrado disponible para uso agrícola en Australia.

30 La fosfina es el fumigante preferido para el grano almacenado y similares, porque es eficaz contra las plagas de los granos y deja poco residuo (que es esencialmente un fosfato inofensivo). Sin embargo, la fosfina es espontáneamente combustible cuando su concentración excede un valor relativamente bajo y es incapaz de matar todos los estadios de los insectos en un período corto cuando se utiliza en concentraciones aceptables.

35 La fumigación con fosfina requiere una exposición prolongada (>5 días) en contenedores sellados a temperaturas superiores a 15 °C. Muchas tolvas granjeras existentes no son selladas y por lo tanto son inadecuadas para una fumigación eficaz, porque no se pueden mantener las concentraciones durante el tiempo necesario para el control total de los insectos. En Australia, la excesiva dependencia de la fosfina y los contenedores sin sellar han dado lugar a (1) una mayor frecuencia de resistencia, (2) prácticas peligrosas y (3) grano entregado a los depósitos de granos que contenían insectos vivos y residuos de fosfuro de aluminio sin reaccionar.

40 Los formiatos de alquilo como el formiato de etilo y el formiato de metilo tienen una larga historia de uso como fumigantes para productos almacenados. El formiato de etilo está registrado actualmente como un fumigante para fruta seca en Australia y ahora está siendo investigado como un fumigante alternativo para el grano almacenado en tolvas granjeras sin sellar en Australia. Se debe tener cuidado cuando se trabaja con formiatos de alquilo de mantener las concentraciones en la estructura por debajo del nivel inflamable. Esto se hace controlando la velocidad de evaporación para mantener durante suficiente tiempo una concentración eficaz del formiato de alquilo en las estructuras evitando la acumulación del formiato de alquilo líquido en la parte inferior de la estructura del grano almacenado.

50 Compuestos cianógenos como cianuro de hidrógeno y cloruro de cianógeno, cloro y gases de arsénico, todos han sido utilizados por separado con más o menos éxito, como fumigantes, germicidas, desinfectantes y para el exterminio de insectos y animales con el paso del tiempo.

55 Se sabe que el gas cianógeno ( $C_2N_2$ ) es un veneno mortal y recientemente se descubrió que es adecuado para usar como fumigante (WO 96/01051).

Diclorvos es un tipo de plaguicida organofosforado y organoclorado. Diclorvos tiene escasa penetración en granos y deja residuos a largo plazo. También hay problemas con insectos que se vuelven resistentes a diclorvos.

60 Los ésteres de isotiocianato se presentan generalmente como sus sólidos cristalinos. Generalmente la administración de fumigantes de éster de isotiocianato es por sublimación de los cristales sólidos que siguen a sus presiones de vapor altas. Los ésteres isotiocianicos disueltos en fluoruro de sulfurilo también se pueden transportar. Luego de la evaporación del fluoruro de sulfurilo, se forman los cristales del éster de isotiocianato sobre las superficies de las estructuras o las mercancías. Los cristales de éster de isotiocianato pueden actuar entonces como fumigante por sublimación de la manera habitual.

Otros fumigantes que han sido utilizados contra plagas de granos incluyen acrilonitrilo, disulfuro de carbono, tetracloruro de carbono, cloropicrina, dibromuro de etileno, dicloruro de etileno, óxido de etileno y fluoruro de sulfurilo.

5 Se tendrá en cuenta que ninguno de los fumigantes "convencionales" tiene propiedades de fumigante ideal y es la fosfina que está llamada a convertirse en el único fumigante registrado disponible para uso agrícola en Australia.

10 Durante muchos años ha habido una búsqueda constante de nuevos fumigantes y no hay duda de que continuará la búsqueda de mejores fumigantes. Existe una demanda particularmente urgente de desarrollo de tratamientos multifuncionales de granos para uso agrícola que idealmente deberían ser baratos y fáciles de manejar y administrar, particularmente en contenedores de almacenaje sin sellar como tolvas granjeras.

15 WO 02/074089 A1 (Bäumert et al) describe composiciones fumigantes que contienen fluoruro de sulfurilo y otro tóxico volátil que tiene actividad ovicida, actividad para la cual el fluoruro de sulfurilo es deficiente.

DE 197 47 640 A1 (Gerhard Binker) describe composiciones fumigantes que contienen fluoruro de sulfurilo y formiatos de alquilo que tienen actividad contra poblaciones resistentes al fluoruro de sulfurilo.

20 EP 1 093 721 A1 (Kataoka et al) describe artículos que están diseñados para liberar un isotiocianato de alilo durante un período de tiempo prolongado.

25 HARITOS V S et al.: "Cytochrome c oxidase inhibition in the rice weevil Sitophilus oryzae (L.) by formate, the toxic metabolite of volatile alkyl formates", Comparative Biochemistry And Physiology Part C Toxicology & Pharmacology, vol. 136C, N° 2, octubre de 2003 (2003-10), páginas 135-143, que describe formiatos de alquilo volátiles como posibles sustitutos del fumigante que destruye la capa de ozono, bromuro de metilo, como un insecticida poscosecha.

30 JP 09 157116 (KAO CORP) describe el uso del agente activo miticida, isotiocianato de fenilo, como plaguicida para el uso en interiores. Preferentemente se agrega al agente un perfume que consiste en un componente que estimula la supresión del olor.

WO 03/061384 A1 (BOC Gases Aust. Ltd) describe el uso de formiato de etilo combinado con un gas diluyente por ejemplo dióxido de carbono, como fumigante no inflamable.

35 La base de datos WPI sección PQ, semana 199411, Thomson Scientific, Londres, GB; Clase P63, AN 1994-088940 describe el uso de formiato de etilo como fumigante pero concluyó que no era eficaz.

#### Resumen de la invención

40 La presente invención pretende aportar nuevas composiciones fumigantes y métodos por medio de los cuales es posible el control confiable de insectos, psócidos, ácaros, nematodos, hongos y sus esporas, bacterias, virus, mohos y otra biota plaga como alternativas viables a los fumigantes convencionales. La presente invención pretende además aportar nuevas composiciones fumigantes que contienen una combinación de líquidos o gases que actúan sinérgicamente que son estables cuando se aplican juntos y se pueden almacenar durante períodos de tiempo.

45 De forma amplia, la presente invención proporciona una composición fumigante que contiene un formiato de alquilo y un éster isotiocianico. Es decir, los inventores de la presente descubrieron sorprendentemente que los formiatos de alquilo y los ésteres isotiocianicos actúan de forma sinérgica.

50 De otra forma amplia, la presente invención proporciona un método para mejorar la eficacia de los ésteres isotiocianicos que comprende el paso de combinar el éster isotiocianico con una cantidad eficaz de un formiato de alquilo.

55 De otra forma amplia, la presente invención proporciona un método para mejorar la eficacia del formiato de etilo que comprende el paso de combinar el formiato de etilo con una cantidad eficaz de un éster isotiocianico.

De otra forma amplia, la presente invención proporciona un método para mejorar la administración de los ésteres isotiocianicos que comprende disolver el éster isotiocianico en un formiato de alquilo para preparar una composición fumigante y vaporizar o de lo contrario, aerosolizar la composición.

60 De otra forma amplia, la presente invención proporciona un método de fumigación, que comprende el paso de aplicar un formiato de alquilo y un éster isotiocianico en forma gaseosa o en solución a una mercancía y/o una estructura y/o un espacio.

65 En una realización preferida, la composición fumigante contiene además un diluyente, excipiente o portador. Los fumigantes se pueden suministrar en solución o en asociación con un gas portador. Preferentemente el gas portador

es un gas inerte y también preferentemente el gas portador tiene una baja concentración de oxígeno. En una realización preferida de la invención el gas portador incluye o se aplica en un ambiente que contiene dióxido de carbono.

- 5 En una forma preferida, las mercancías incluyen granos, semillas, carne, frutas, frutos secos, verduras y hortalizas, madera, plantas, flores cortadas y tierra.

10 Preferentemente, la mercancía incluye un silo o una estructura similar que contenga grano a granel (por ejemplo, trigo) o similares, para la desinfección de cuarentena de productos importados y horticultura, y una habitación, instalaciones, aparato o similar para uso dental, médico o veterinario.

La composición fumigante es particularmente adecuada para el uso en tolvas granjeras abiertas y silos, aunque se encuentra que es eficaz en una estructura, un recipiente o un contenedor de cualquier forma.

- 15 En una realización preferida, el fumigante es capaz de controlar una o más de una gama de biotas, que comprende virus, insectos, arañas, ácaros, nematodos, bacterias, mohos, hongos y sus esporas.

20 En una realización de la invención la humedad y/o la presión en un ambiente dentro del cual se aplica dicha composición fumigante se ajustan para controlar las características (por ejemplo, mayor toxicidad y/o efectos sinérgicos) de dichas composiciones fumigantes.

25 Las formiatos de alquilo para usar en las composiciones y los métodos de la invención son preferentemente formiato de etilo y formiato de metilo. En una realización más preferida el formiato de alquilo es formiato de etilo, particularmente cuando los alimentos requieren ser fumigados. En general, se hace referencia al formiato de etilo como el formiato de alquilo preferido en toda la descripción siguiente. Sin embargo, se comprenderá que también se puede utilizar el formiato de metilo en muchas de las composiciones y los métodos de la invención.

30 Los ésteres isotiocianicos para usar en las composiciones y los métodos de la invención son preferentemente ésteres de isotiocianato de alquilo inferior, alquenilo inferior, fenilo o bencilo que opcionalmente pueden estar sustituidos. Más preferentemente los ésteres isotiocianicos son de metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, secbutilo, isobutilo o *t*-butilo, alilo, metilalilo, bencilo o fenilo. Los sustituyentes opcionales para los grupos alquilo, bencilo o fenilo pueden incluir halógenos como cloro, fluoro, bromo o yodo, metilo o etilo, metoxi o etoxi, ciano o nitro. Muy preferentemente los ésteres isotiocianicos son isotiocianato de metilo e isotiocianato de alilo. En general, se hace referencia al isotiocianato de metilo como el éster de isotiocianato preferido en toda la descripción siguiente. Sin embargo, se comprenderá que también se pueden utilizar isotiocianato de alilo y otros isotiocianatos relacionados en las composiciones y los métodos de la invención. Por ejemplo, el isotiocianato de alilo tiene mejor tolerancia alimentaria y su uso es menos probable que sea un problema en ciertas aplicaciones a los productos alimenticios.

40 En toda esta especificación y en las reivindicaciones siguientes, a menos que el contexto requiera otra cosa, la palabra "comprender" y las variaciones como "comprende" y "que comprende", se comprenderá que implican la inclusión de un número entero o paso establecido o grupo de números enteros o pasos establecidos pero que no excluye otro número entero o paso ni grupo de números enteros o pasos.

45 Breve descripción de las figuras

La presente invención se comprenderá más plenamente a partir de la descripción detallada siguiente de sus realizaciones preferidas pero no limitantes descritas de aquí en adelante en relación con diversos ejemplos que describen procedimientos experimentales realizados por los inventores, en relación con los dibujos adjuntos donde:

50 La figura 1 representa gráficamente la estabilidad de una formulación de formiato de etilo e isotiocianato de metilo almacenada a 25 °C durante 2 meses a intervalos de 1 día, 1 mes y 2 meses. M/Mo es el porcentaje de fumigante original presente después de diferentes periodos de almacenamiento.

55 La figura 2 representa gráficamente una comparación de la toxicidad del formiato de etilo solo y el formiato de etilo + isotiocianato de metilo para adultos de *Sitophilus oryzae* a 25 °C y 24 horas de fumigación para dos concentraciones del fumigante.

60 La figura 3 representa gráficamente una comparación de la toxicidad del formiato de etilo solo y el formiato de etilo + isotiocianato de metilo para cultivos envejecidos mixtos (huevos, larvas y pupas) de *Sitophilus oryzae* a 25 °C y 6 horas de fumigación para dos concentraciones del fumigante.

65 La figura 4 representa gráficamente una comparación de la toxicidad del formiato de etilo solo y el formiato de etilo + isotiocianato de metilo para pupas de *Sitophilus oryzae* a 25 °C a las 6 horas de fumigación para dos concentraciones del fumigante.

La figura 5 representa gráficamente una comparación de la toxicidad del formiato de etilo solo y el formiato de etilo + isotiocianato de metilo para el estadio de pupa de *Sitophilus oryzae* a 25 °C y 24 horas de fumigación para dos concentraciones del fumigante.

5 La figura 6 representa esquemáticamente un cilindro de 75.8 L ( $\varnothing = 24.2$  cm y h = 165 cm) de cloruro de polivinilo que contiene 52 kg de trigo. Se muestran las concentraciones de residuos de formiato de etilo e isotiocianato de metilo para muestras de trigo tomadas en diferentes ubicaciones en el cilindro después de 7 días de fumigación sin aireación.

10 La figura 7 representa gráficamente la concentración de formiato de etilo e isotiocianato de metilo en un cilindro de trigo (proporción de llenado 95%) durante 7 días de fumigación a temperatura ambiente.

La figura 8 representa esquemáticamente una tolva metálica de 1.35 m<sup>3</sup> ( $\varnothing = 100$  cm y h = 172 cm) que contiene 1 tonelada de trigo.

15 La figura 9 representa gráficamente la concentración de formiato de etilo e isotiocianato de metilo en una tolva de 1 tonelada de trigo (proporción de llenado 95%) durante 7 días de fumigación a temperatura ambiente (\*es la concentración de formiato de etilo y O es la concentración de MITC).

20 La figura 10 representa esquemáticamente la aplicación de una composición de formiato de etilo + isotiocianato de metilo al grano de una tolva durante el traslado del grano a través de un elevador de granos helicoidal (tornillo) a un camión.

#### Descripción detallada de las realizaciones preferidas

25 El formiato de etilo es una sustancia natural que se encuentra comúnmente en el suelo, el océano y la vegetación. Se encuentra en una gran variedad de productos vegetales y animales, tales como frutas, verduras y hortalizas, cerveza, vinos y licores, atún, carne, músculos, queso y panes. Algunos granos y cereales como la cebada tienen cantidades medibles de formiato de etilo presente en concentraciones de hasta 1 mg/kg.

30 El formiato de etilo es un líquido inodoro (p. eb. 54 °C) y tiene un olor agradable y aromático. Se puede preparar haciendo reaccionar etanol con ácido fórmico, ellos mismos productos químicos de origen natural. Cuando se usa como fumigante, el formiato de etilo es hidrolizado o metabolizado nuevamente a estos productos químicos de origen natural. El ácido fórmico y el etanol pueden estar presentes en niveles considerables en granos de cereales en cantidades de hasta 300 mg/kg o superiores.

35 Los seres humanos están constantemente expuestos al formiato de etilo de origen natural en una gran variedad de alimentos y por lo tanto no es de extrañar que se considere que el formiato de etilo tiene baja toxicidad para los mamíferos cuando están crónicamente expuestos a través de la dieta. Sumado a esto, es la vía metabólica común en la degradación del formiato de etilo por hidrólisis a ácido fórmico y etanol la que permite mayores límites de exposición ocupacional para el formiato de etilo como alternativa a la fosfina o el bromuro de metilo.

40 Se ha demostrado que el formiato de etilo tiene una acción muy rápida contra los insectos de granos almacenados por lo que es útil para la desinfección rápida de productos almacenados como granos y frutas y para el tratamiento de verduras y hortalizas.

45 El formiato de metilo también se puede usar en las composiciones y los métodos de la invención. Es ligeramente más eficaz como fumigante que el formiato de etilo, sin embargo el uso de formiato de metilo para alimentos y productos alimenticios no es deseable debido a la toxicidad del metanol, uno de sus productos de descomposición.

50 Sorprendentemente, los inventores de la presente encontraron que las composiciones de formiatos de alquilo con ésteres isotiocianínicos muestran tasas notablemente mejores de desinfección de granos en tiempos menores y concentraciones más bajas en comparación con la toxicidad del formiato de alquilo solo, los ésteres isotiocianínicos solos o lo que podría esperarse con mezclas aditivas simples de un formiato de alquilo y un éster isotiocianílico.

55 La cantidad de éster isotiocianílico necesaria para impartir un mejor efecto en las formulaciones fumigantes de formiato de alquilo es relativamente pequeña. En una realización preferida la proporción de formiato de alquilo respecto al éster isotiocianílico es de hasta 40% p/p de éster isotiocianílico, más preferentemente de hasta 20% p/p, aún más preferentemente de hasta 10% p/p y muy preferentemente de aproximadamente 5% p/p de éster isotiocianílico. Se prefieren las concentraciones más bajas de éster isotiocianílico para minimizar los problemas asociados a la toxicidad del éster isotiocianílico y sus residuos para los mamíferos. Se puede utilizar cualquier cantidad menor de ésteres isotiocianínicos siempre que proporcione un efecto sinérgico, que generalmente se observa que comienza a una concentración de aproximadamente 0.5% p/p de éster isotiocianílico.

60 Las composiciones fumigantes de la invención se preparan disolviendo el éster isotiocianílico en el formiato de alquilo. Se encontró que el formiato de etilo y el isotiocianato de metilo son estables cuando se formulan y

almacenan a 25 °C por más de dos meses. Se encuentran resultados similares para combinaciones de formiatos de etilo y metilo con los diversos ésteres isotiocianicos. Esto permite que las composiciones fumigantes se formulen a granel y se puedan transportar al sitio de aplicación. Se comprenderá también que los componentes individuales se pueden mezclar íntimamente en el sitio antes de la fumigación o aplicar simultáneamente o secuencialmente a la mercancía o la estructura.

Las especies de insectos estudiadas fueron cepas de laboratorio del gorgojo del arroz *Sitophilus oryzae* presentes como huevos, larvas, pupas o adultos y sus cultivos envejecidos mixtos en almacenes a granel de trigo. Se encontró que a la concentración de 5.9 mg/L, el formiato de etilo solo era inactivo en los adultos de *Sitophilus oryzae* a 25 °C y 24 horas de fumigación. En comparación, la adición de isotiocianato de metilo al 5% resultó en 99% de mortalidad de los adultos en las mismas condiciones. Frente a otras concentraciones de formiato de etilo, las composiciones enriquecidas con 5% de isotiocianato de metilo también mostraron fuertes efectos sinérgicos en todo el espectro de cultivos envejecidos mixtos de *Sitophilus oryzae*.

En estudios de residuos de trigo fumigado durante 7 días se encontraron cantidades insignificantes de residuos de isotiocianato de metilo y formiato de etilo, los fumigantes disminuyeron hasta niveles de fondo sin aireación.

Se determinaron las dosis de fumigación y las longitudes de la plúmula en muestras representativas tomadas antes y después de la fumigación. Se encontró que las formulaciones de formiato de etilo/isotiocianato de metilo no afectan la germinación (conteo de 7 días) ni la longitud de la plúmula de cebada, trigo ni sorgo. Las formulaciones de la invención tampoco afectan la germinación de avena, maíz, colza ni guisantes.

El efecto mejorado de los formiatos de alquilo y ésteres isotiocianicos también fue evidente en las formulaciones mezcladas con un gas portador. El gas portador puede ser un gas inerte y convenientemente puede tener una baja concentración de oxígeno. El dióxido de carbono es el gas portador preferido y se piensa que el dióxido de carbono aumenta la velocidad de respiración de los insectos y otra biota y así aumentaría la velocidad a la cual el isotiocianato de metilo y el formiato de etilo penetran en el sistema respiratorio de las plagas. El gas portador tiene la ventaja adicional de bajar el punto de inflamación del vapor de formiato de etilo y generalmente se encuentra que no es inflamable cuando el formiato de etilo está presente en concentraciones de hasta aproximadamente 16-19%.

Las formulaciones de formiato de etilo + éster isotiocianico de la invención se pueden presentar en dióxido de carbono líquido o como un dióxido de carbono líquido a gaseoso u otro gas portador de ese tipo conocido por los técnicos con experiencia. Por ejemplo, un 16.7% en peso de una mezcla de 95:5 de formiato de etilo + isotiocianato de metilo en 83.3% en peso de dióxido de carbono contenido en un cilindro a presión se puede aplicar como un gas a la mercancía o la estructura a ser fumigadas (véase, por ejemplo, los métodos de WO03/061384). El dióxido de carbono tiene la ventaja adicional de actuar como un solvente/propelente para dispersar los productos químicos como partículas de aerosol. Las técnicas de flujo continuo pueden ayudar aún más en los métodos de fumigación que implican gases portadores. Se puede emplear isotiocianato de alilo, isotiocianato de metilo o cualquier otro éster isotiocianico adecuado, mezclado con el formiato de etilo.

Normalmente, la mezcla de dióxido de carbono descrita antes se aplica a través de una boquilla y se calcula la dosis de aplicación para que sea suficiente para la mercancía o la estructura que se va a tratar. Las formulaciones de formiato de etilo + éster isotiocianico también se pueden agregar a dióxido de carbono gaseoso y permitir que la formulación líquida se vaporice y se mezcle con el dióxido de carbono antes o durante la aplicación. Como con todos los protocolos de aplicación, la formulación de fumigante se puede aplicar durante un período de tiempo o a intervalos para completar la dosis o suplementar dosis anteriores.

Otros métodos de fumigación incluyen fumigación gaseosa de flujo bajo, fumigación gaseosa de baja presión, fumigación gaseosa de alta presión, rociado de un fumigante en solución y remojo de un producto en un fumigante y solución. Esta lista no es exhaustiva y las condiciones de aplicación de las formulaciones sinérgicas de la invención se pueden modificar para que se adapten mejor al método de fumigación que pueda determinar un experto en la materia. La formulación se puede aplicar como un líquido, gas o vapor disuelto en un gas portador, o a través de medios absorbentes o medios químicos absorbentes. Como comprenderá un experto en la materia, la fumigación de mercancías se puede efectuar rociando el producto con un líquido que contenga la formulación, o de forma alternativa, la formulación se puede verter sobre o dentro de la mercancía para cubrirla o para que gotee a través de ella. Se pueden introducir sondas con agujeros pequeños en los almacenes de granos al aplicar los fumigantes de la invención. Se puede hacer burbujear o forzar aire o cualquier otro gas adecuado a través de la mercancía o la estructura para vaporizar o dispersar el fumigante. El contacto con el fumigante se puede mantener mediante aplicación constante o intermitente, o como un tratamiento de una sola vez.

Los dos componentes activos, el formiato de alquilo y el éster isotiocianico, se pueden aplicar como una formulación íntimamente mezclada opcionalmente con un portador sólido, líquido o gaseoso y se pueden aplicar simultáneamente o secuencialmente en un intervalo lo suficientemente breve para lograr el resultado sinérgico.

En una aplicación muy preferida, el éster isotiocianico sólido se disuelve en el formiato de alquilo líquido como una mezcla binaria activa en la preparación de las formulaciones de la invención. Sin querer ser limitados por la teoría,

5 se cree que la partición del éster isotiocianico en el formiato de alquilo permite la vaporización del éster isotiocianico con el formiato de alquilo. Se cree que esta formulación proporciona una distribución más uniforme del éster de isotiocianato que se está fumigando a través de la estructura, el espacio o la mercancía y un mejor gradiente de absorción en todo el grano que los ésteres isotiocianicos cristalinos por sí mismos. Esto permite un mejor acceso a los estadios de los insectos o biota plaga internos, particularmente *Rhizopertha dominica* y *Sitophilus oryzae*, en mercancías como granos. La aplicación exitosa también se puede efectuar mezclando una corriente de gas que contenga formiato de alquilo con una corriente volatilizada de un éster isotiocianico. En tales casos, es habitual al menos precalentar el éster isotiocianico para efectuar la volatilización del sólido. Las corrientes se pueden mezclar antes de la aplicación a la mercancía o la estructura, o aplicar por separado y mezclarlas allí. También es posible pasar una corriente gaseosa de formiato de etilo sobre un lecho caliente del éster isotiocianico sólido para efectuar la vaporización y formación de las mezclas fumigantes sinérgicas de la invención. Estos y otros métodos de mezcla y/o aplicación de fumigantes para lograr el resultado deseado, como saben los técnicos con experiencia en el tema están comprendidos por el alcance de esta invención.

15 Al final de la fumigación, es habitual que el formiato de etilo se descomponga naturalmente por hidrólisis a etanol y ácido fórmico. El formiato de metilo se descompone a metanol y ácido fórmico. Asimismo, se encuentra que los residuos de éster isotiocianico disminuyen a niveles aceptables sin aireación. También se pueden tomar medidas positivas para eliminar cualquier resto de fumigante por aireación natural o por enjuague de la mercancía con una corriente de aire limpio, aunque esto no suele ser necesario.

20 Un experto en la materia comprenderá que la cantidad de fumigante proporcionada al volumen que se va a fumigar varía dependiendo del nivel de infestación y de los tipos de especies presentes. La cantidad de fumigante requerida se calcula después utilizando una combinación de concentración de fumigante y tiempo de exposición. En general una menor concentración requiere una mayor duración y una mayor concentración es adecuada para una menor duración.

25 El formiato de etilo está disponible como Eranol<sup>®</sup> suministrado por Orica. Análogamente, también está disponible el formiato de metilo. Los ésteres isotiocianicos se pueden obtener de Sigma Aldrich o como componentes de aceites de mostaza de brassicas.

30 Las formulaciones de la invención permiten la fumigación exitosa de mercancías a concentraciones subletales de formiato de etilo utilizado solo. Además o alternativamente, las formulaciones pueden ser eficaces durante períodos más cortos de aplicación y/o temperaturas de aplicación menores que los de un éster isotiocianico en ausencia de un formiato de alquilo.

35 Se encuentra que las formulaciones mejoradas son unas 2 a 3 veces más eficaces que el formiato de etilo solo y unas 4 a 5 veces más eficaces que el isotiocianato de metilo solo.

40 Las formulaciones fumigantes de la invención también pueden contener ventajosamente fumigantes adicionales siempre que no reaccionen con, o no sean perjudiciales para, el formiato de alquilo o el éster isotiocianico.

45 Si se están controlando diferentes tipos de insectos o biota plaga, las concentraciones se refieren preferentemente al insecto o plaga que sea más difícil de controlar. Las mercancías como semillas, granos, frutas o productos se pueden fumigar junto con sus contenedores como, por ejemplo, vehículos de transporte (barcos, carros ferroviarios, camiones), habitaciones y edificios (iglesias, museos, molinos), depósitos (graneros, silos, bunkers o contenedores) y cubos más pequeños (tambores, baldes y similares). La composición fumigante se puede emplear ventajosamente en confinamientos sellados o envueltos, sin embargo es particularmente aplicable a almacenes de granos en tolvas y silos sin sellar.

50 Es preferible que el grano o la mercancía que se está tratando esté a 15 °C o más cuando se utiliza la formulación de formiato de etilo como fumigante del grano. Ensayos de campo han demostrado que la formulación de formiato de etilo de la invención tiene una actividad excelente como fumigante en tolvas granjeras sin sellar en comparación con el formiato de etilo utilizado solo. A diferencia de la fosfina que toma días para matar a los insectos, la formulación de formiato de etilo de la invención mata a los insectos y la biota rápidamente en aproximadamente 20 horas o menos. Las formulaciones son convenientes para transportar y almacenar y son fáciles de aplicar. Las formulaciones sinérgicas de la invención permiten el uso de menores concentraciones de formiato de etilo junto con mayores índices de mortalidad y control de plagas en toda una amplia gama de especies y estadios de vida. La formulación de formiato de etilo de la invención es un reemplazo adecuado, que mata rápidamente, del bromuro de metilo que se está discontinuando en los países desarrollados desde 2005.

60 Los inventores de la presente invención llevaron a cabo numerosos experimentos para demostrar el efecto mejorado de los ésteres isotiocianicos con formiatos de alquilo como formulaciones fumigantes. En los ejemplos siguientes se detallan varios de estos experimentos no limitantes.

65 **Ejemplos**

1. Estudios de estabilidad

Se evaluó la estabilidad del formiato de etilo y el isotiocianato de metilo como una formulación fumigante almacenada a 25 °C durante un período de 1 día, 1 mes y 2 meses. La tabla 1 a continuación muestra el porcentaje de fumigante original presente (M/Mo) después de diferentes periodos de almacenamiento. Esto también se representa gráficamente en la figura 1. Los resultados muestran que ambos, el formiato de etilo y el isotiocianato de metilo, cuando se formulan son estables durante el almacenamiento por 2 meses.

Tabla 1. Estabilidad de la formulación de formiato de etilo e isotiocianato de metilo (M/Mo)

	1 día	1 mes	2 meses
EtF	100	102	98.5
MITC	100	98	101.5

2. Estudios de toxicidad.

Se realizaron estudios de toxicidad del formiato de etilo solo comparado con formiato de etilo e isotiocianato de metilo en adultos del gorgojo del arroz *Sitophilus oryzae* a 25 °C y 24 horas de fumigación. Los estudios de toxicidad se realizaron a concentraciones de 5.9 mg/L y 11.8 mg/L. Los resultados se muestran en la tabla 2 y la figura 2.

Tabla 2. Estudios de mortalidad de adultos de *S. oryzae* con formiato de etilo solo y formiato de etilo e isotiocianato de metilo (% de mortalidad)

	5.9 mg/L	11.8 mg/L
EtF	0	48
EtF + MITC	99	100

Los estudios de toxicidad muestran que los adultos de *S. oryzae* no fueron afectados por la fumigación durante 24 horas a 25 °C con una concentración de 5.9 mg/L de formiato de etilo. Luego de la adición de 5% de isotiocianato de metilo, se observó un 99% de mortalidad de los adultos de *S. oryzae* lo que muestra un sinergismo bastante notable entre el formiato de etilo y el isotiocianato de metilo. Al duplicar la concentración del fumigante a 11.8 mg/L se observó 48% de mortalidad con formiato de etilo solo en comparación con 100% de mortalidad de los adultos de *S. oryzae* con la formulación de formiato de etilo/isotiocianato de metilo de la invención.

La tabla 3 compara la toxicidad del formiato de etilo solo y del formiato de etilo + isotiocianato de metilo para cultivos envejecidos mixtos (huevos, larvas y pupas) de *S. oryzae* a 25 °C después de una fumigación de 6 horas a dos concentraciones. Estos resultados se representan gráficamente en la figura 3.

Tabla 3. Estudios de adultos emergentes para cultivos envejecidos mixtos de *S. oryzae* con formiato de etilo solo y formiato de etilo + tiocianato de metilo.

	Control.	EtF	EtF + MITC
67.4 mg/L	100	27	3
101.1 mg/L	100	5	0

Los resultados muestran que el formiato de etilo solo, a una concentración de 67.4 mg/L actúa como fumigante frente a cultivos envejecidos mixtos de *S. oryzae* limitando la población adulta emergente a 27% de la de una muestra de control. En comparación, la composición fumigante de formiato de etilo + isotiocianato de metilo de la invención de la misma concentración reduce drásticamente la población adulta emergente a 3% de la del control. A una concentración mayor de 101.1 mg/L, el formiato de etilo solo, reduce aún más la población adulta emergente a 5% de la del control. En comparación, la formulación de formiato de etilo + isotiocianato de metilo a la concentración más alta impide por completo que los cultivos envejecidos mixtos alcancen la etapa adulta.

La tabla 4 compara la toxicidad del formiato de etilo solo y del formiato de etilo + isotiocianato de metilo para pupas de *S. oryzae* a 25 °C después de una fumigación de 6 horas a dos concentraciones. Estos resultados se representan gráficamente en la figura 4.

Tabla 4. Estudios de adultos emergentes para pupas de *S. oryzae* con formiato de etilo solo y formiato de etilo + isotiocianato de metilo durante 6 horas de fumigación (% de adultos emergentes)

	Control.	EtF	EtF + MITC
67.4 mg/L	100	24	1

	Control.	EtF	EtF + MITC
101.1 mg/L	100	12	0

Los resultados muestran que el formiato de etilo solo, a una concentración de 67.4 mg/L actúa como fumigante frente a pupas de *S. oryzae* limitando la población adulta emergente a 24% de la de una muestra de control. En comparación, la composición fumigante de formiato de etilo + isotiocianato de etilo de la invención de la misma concentración reduce drásticamente la población adulta emergente a sólo 1% de la del control. A una concentración mayor de 101.1 mg/L, el formiato de etilo solo, reduce aún más la población adulta emergente a 12% de la del control. En comparación, la formulación de formiato de etilo + isotiocianato de metilo a la concentración más alta impide por completo que las pupas alcancen la etapa adulta.

La tabla 5 compara la toxicidad del formiato de etilo solo y del formiato de etilo + isotiocianato de metilo para pupas de *S. oryzae* a 25 °C después de 24 horas de fumigación a dos concentraciones. Estos resultados se representan gráficamente en la figura 5.

Tabla 5. Estudios de adultos emergentes para pupas de *S. oryzae* con formiato de etilo solo y formiato de etilo + isotiocianato de metilo durante 24 horas de fumigación (% de adultos emergentes)

	Control.	EtF	EtF + MITC
34.8 mg/L	100	19	0
67.4 mg/L	100	9	0

Los resultados muestran que el formiato de etilo solo, a una concentración de 34.8 mg/L actúa como fumigante frente a pupas de *S. oryzae* limitando la población adulta emergente a 19% de la de una muestra de control y limitándola a 9% a una concentración de 67.4 mg/L. En comparación, las formulaciones de formiato de etilo + isotiocianato de metilo, en ambas concentraciones, impiden completamente que las pupas alcancen la etapa adulta.

### 3. Ensayo de cilindro de trigo de 54 kg

Se fumigó un cilindro de trigo con una relación 95:5 (p/p) de formiato de etilo + isotiocianato de metilo durante siete días sin aireación. El cilindro era de cloruro de polivinilo, con un volumen de 75.8 L ( $\varnothing = 24.2$  cm y h = 165 cm) y contenía 52 kg de trigo y se muestra en la figura 6. El trigo se dosificó con la formulación de formiato de etilo/isotiocianato de metilo a una dosis de 80 g/t y se sometió a una tasa de recirculación de aire baja (1 intercambio de gas/hora).

También se muestra en la figura 6 una comparación entre los residuos de formiato de etilo e isotiocianato de metilo en trigo fumigado en diferentes ubicaciones en los cilindros. El trigo se fumigó durante 7 días sin aireación. Se encontró que los fumigantes de formiato de etilo e isotiocianato de metilo penetraron por todo el cilindro de trigo y se logró la distribución uniforme de los mismos. Después de una fumigación de 7 días sin aireación, los residuos de formiato de etilo se redujeron a 37 ppm mientras que los residuos de isotiocianato de etilo se redujeron a 0.06 ppm y menos.

Se encontró que las concentraciones de formiato de etilo e isotiocianato de metilo decayeron rápidamente a un ritmo exponencial durante los 7 días de fumigación en el cilindro de trigo (proporción de llenado 95%) a temperatura ambiente. La figura 7 grafica la caída en la concentración de cada uno de los componentes fumigantes con el paso del tiempo durante el experimento de fumigación de 7 días.

Estos estudios se extendieron a las especies de insectos *Tribolium castaneum* y *Rhyzopertha dominica*. Los bioensayos demostraron que todos los estadios de las especies de insectos probadas fueron completamente eliminados.

### 4. Ensayos en tolva de 1 tonelada

Se fumigó una tolva de trigo con una relación 95:5 (p/p) de formiato de etilo + isotiocianato de metilo durante siete días sin aireación. La tolva metálica tenía un volumen de 1.35 m<sup>3</sup> y contenía 1 tonelada de trigo. La tolva se muestra en la figura 8. El trigo se dosificó con la formulación de formiato de etilo + isotiocianato de metilo a una dosis de 80 g/t, se sometió a una tasa de recirculación de aire baja (1 intercambio de gas/hora) y se fumigó durante 7 días.

Se encontró que las concentraciones de formiato de etilo e isotiocianato de metilo decayeron rápidamente a un ritmo exponencial durante los 7 días de fumigación en el cilindro de trigo (proporción de llenado 95%) a temperatura ambiente. La figura 9 grafica la caída con el paso del tiempo de la concentración de cada uno de los componentes del fumigante durante el experimento de fumigación de 7 días.

Estos estudios se extendieron a las especies de insectos *Tribolium castaneum* y *Rhyzopertha dominica*. Los bioensayos demostraron que todos los estadios de las especies de insectos probadas fueron completamente eliminados.

5 5. Ensayos de descarga de 4 toneladas

Durante la descarga, el trigo se trató/fumigó con una relación 95:5 (p/p) de formiato de etilo + isotiocianato de metilo a una dosis de 160 g/t. Después el trigo tratado se transfirió mediante un elevador de granos helicoidal (tornillo) a la caja de un camión de 4 toneladas y después se cubrió y se mantuvo durante toda la noche (véase figura 10).

10 Se encontró que las concentraciones de formiato de etilo e isotiocianato de metilo decayeron rápidamente a un ritmo exponencial durante toda la noche de fumigación del trigo en la caja (proporción de llenado 95%) a una temperatura de 20 °C. Al día siguiente, se encontró que la concentración de cada uno de los componentes del fumigante había caído por debajo del TLV (valor límite umbral), y todos los adultos de *Tribolium castaneum*, *Rhyzopertha dominica* y *Sitophilus oryzae* habían sido eliminados.

15 6. Ensayos de campo en silo de 55 toneladas

20 Se fumigó un silo de trigo con una relación 95:5 (p/p) de formiato de etilo + isotiocianato de metilo o de formiato de etilo + isotiocianato de alilo sin aireación. La capacidad del silo era de 55 toneladas y contenía 50 toneladas de grano. El trigo se dosificó con EtF + MITC o EtF + AITC a una dosis de 80 g/t, se sometió a una tasa de recirculación de aire baja (1 intercambio de gas/hora) y se fumigó durante 7 días.

25 Se encontró que las dos formulaciones fumigantes fueron eficaces para matar todas las especies de insectos sin efecto sobre la germinación ni el color de la semilla del trigo tratado. Después de la exposición durante 7 días los residuos bajaron hasta niveles de fondo de formiato de etilo e isotiocianato de metilo o alilo sin aireación. Los resultados se muestran en la tabla 6 a continuación.

30 Tabla 6. Estudios de mortalidad biota plaga con formiato de etilo + isotiocianato de metilo o formiato de etilo + isotiocianato de alilo en cantidades de silo de trigo

Ubicación	Canberra	Canberra	Brisbane
Mercancía	Trigo	Trigo	Trigo
Capacidad del silo	55 t	55 t	50 t
Cantidad de grano	50 t	50 t	50 t
Temperatura del grano	20-23°C	20-23°C	22-24°C
Formulaciones	EtF + MITC	EtF + AITC	EtF + MITC
	(95:5, v/p)	(95:5, v/p)	(95:5, v/p)
Dosificación	80 g/t de grano	80 g/t de grano	80 g/t de grano
Aplicación	Vertido desde la parte superior del silo	Vertido desde la parte superior del silo	Vertido desde la parte superior del silo
Recirculación	1 intercambio de aire/h	1 intercambio de aire/h	1 intercambio de aire/h
Resultados del bioensayo	100% de insectos muertos en todos los estadios:	100% de insectos muertos en todos los estadios:	100% de insectos muertos en todos los estadios:
	<i>T. castaneum</i> <i>Trogoderma variable</i>	<i>T. castaneum</i> <i>Trogoderma variable</i>	<i>T. castaneum</i>
	<i>R. dominica</i>	<i>R. dominica</i>	<i>R. dominica</i>
	<i>S. oryzae</i> <i>Oryzaephilus surinamensis</i>	<i>S. oryzae</i> <i>Oryzaephilus surinamensis</i>	<i>S. oryzae</i>
Calidad del trigo	Sin efecto sobre la germinación ni el color de la semilla del trigo tratado	Sin efecto sobre la germinación ni el color de la semilla del trigo tratado	Sin efecto sobre la germinación ni el color de la semilla del trigo tratado
Residuos	7 días de exposición reducen a los niveles de fondo de EtF y MITC sin aireación	7 días de exposición reducen hasta los niveles de fondo de EtF y MITC sin aireación	7 días de exposición reducen hasta los niveles de fondo de EtF y MITC sin aireación

**REIVINDICACIONES**

1. Una composición fumigante que contiene un formiato de alquilo y un éster isotiocianico.
- 5 2. Una composición fumigante de la reivindicación 1, donde aproximadamente 60 a 99.5 partes p/p de formiato de alquilo a aproximadamente 40 a 0.5 partes p/p de éster isotiocianico están presentes en la composición.
3. La composición fumigante de la reivindicación 2, donde aproximadamente 95 partes p/p de formiato de alquilo a aproximadamente 5 partes p/p de éster isotiocianico están presentes en la composición.
- 10 4. La composición fumigante de la reivindicación 1, que contiene además un diluyente, excipiente o portador.
5. La composición fumigante de la reivindicación 1, donde el formiato de alquilo es formiato de metilo.
- 15 6. La composición fumigante de la reivindicación 1, donde el formiato de alquilo es formiato de etilo.
7. La composición fumigante de la reivindicación 1, donde el éster isotiocianico se selecciona del grupo que consiste en ésteres isotiocianicos de metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, sec-butilo, isobutilo, *t*-butilo, alilo, metilalilo, bencilo o fenilo.
- 20 8. La composición fumigante de la reivindicación 7, donde el éster isotiocianico se elige entre isotiocianato de metilo e isotiocianato de alilo.
9. La composición fumigante de la reivindicación 1, donde el formiato de alquilo es formiato de etilo y el éster isotiocianico es isotiocianato de metilo.
- 25 10. La composición fumigante de la reivindicación 1, donde el formiato de alquilo es formiato de etilo y el éster isotiocianico es isotiocianato de alilo.
- 30 11. Un método de administración de un éster isotiocianico a una mercancía, una estructura o un espacio por aplicación de una mezcla fumigante de éster isotiocianico en un formiato de alquilo a dicho mercancía, dicha estructura o dicho espacio y vaporización de la mezcla fumigante.
- 35 12. El método de la reivindicación 11, donde la mercancía es grano almacenado o la estructura o el espacio mantiene o contiene grano almacenado.
13. Un método para mejorar la eficacia de un éster isotiocianico como fumigante que comprende el paso de combinar el éster isotiocianico con un formiato de alquilo.
- 40 14. Un método de acuerdo con la reivindicación 11, que comprende el paso de aplicar una cantidad eficaz de un formiato de alquilo y un éster isotiocianico en forma gaseosa o en solución a una mercancía, una estructura o un espacio.
- 45 15. El método de la reivindicación 11 o 13, donde el formiato de alquilo y el éster isotiocianico están en solución, o en asociación con un gas portador.
16. El método de la reivindicación 15, donde el gas portador es un gas inerte que tiene una baja concentración de oxígeno.
- 50 17. El método de la reivindicación 16, donde el gas portador contiene dióxido de carbono.
18. El método de la reivindicación 14, donde la mercancía se selecciona entre granos, semillas, carne, frutas, frutos secos, verduras y hortalizas, madera, plantas, flores cortadas y tierra.
- 55 19. El método de la reivindicación 14, donde la estructura o el espacio es una tolva granjera, un silo, un contenedor, una habitación o instalaciones, un molino de harina o un molino de arroz o una fábrica de procesamiento de alimentos, un supermercado o un museo.
- 60 20. El método de la reivindicación 19, donde la estructura es abierta.
21. El método de la reivindicación 14 utilizado para controlar una o más de una gama de biotas, que comprende virus, insectos, arañas, psócidos, ácaros, nematodos, bacterias, mohos, hongos y sus esporas.
- 65 22. El método de la reivindicación 11 o 13, donde el formiato de alquilo es formiato de metilo.
23. El método de la reivindicación 11 o 13, donde el formiato de alquilo es formiato de etilo.

24. El método de la reivindicación 11 o 13, donde el éster isotiocianico se selecciona del grupo que consiste en ésteres isotiocianicos de metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, *sec*-butilo, isobutilo, *t*-butilo, alilo, metilalilo, bencilo o fenilo.
- 5 25. El método de la reivindicación 24, donde el éster isotiocianico se selecciona entre isotiocianato de metilo e isotiocianato de alilo.

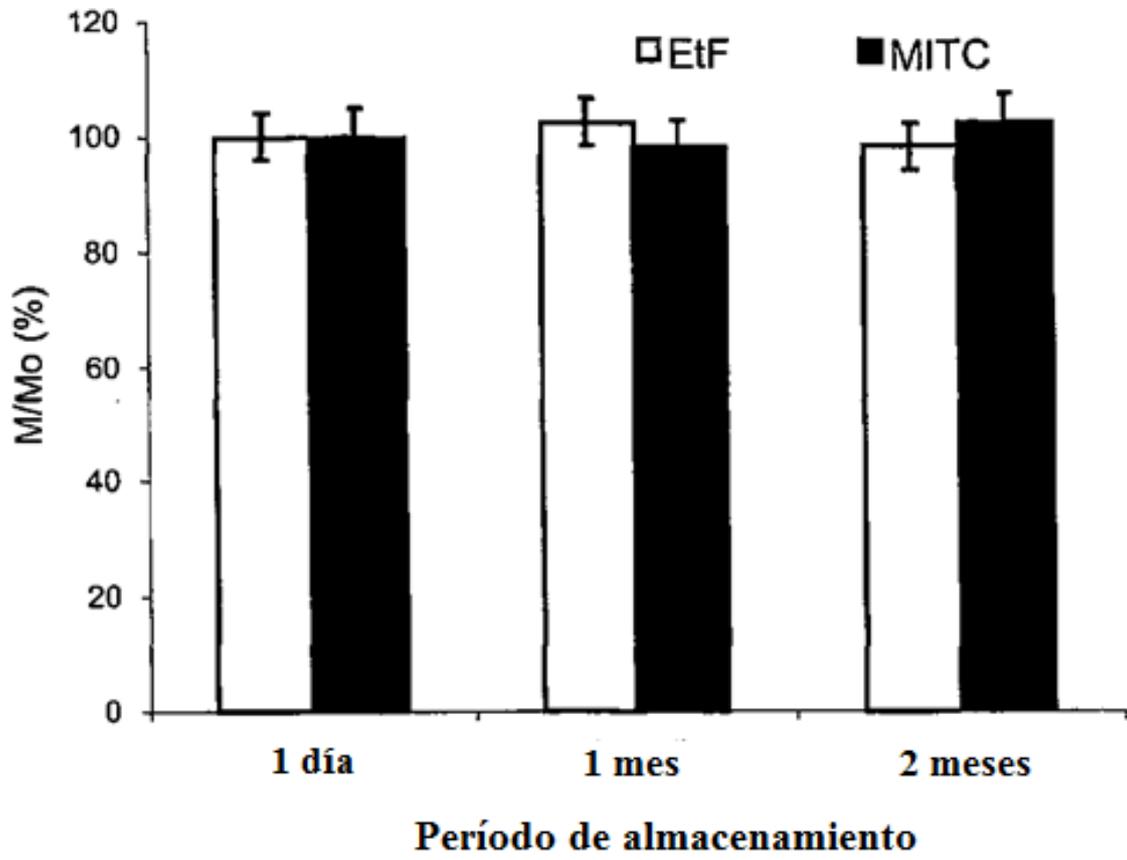
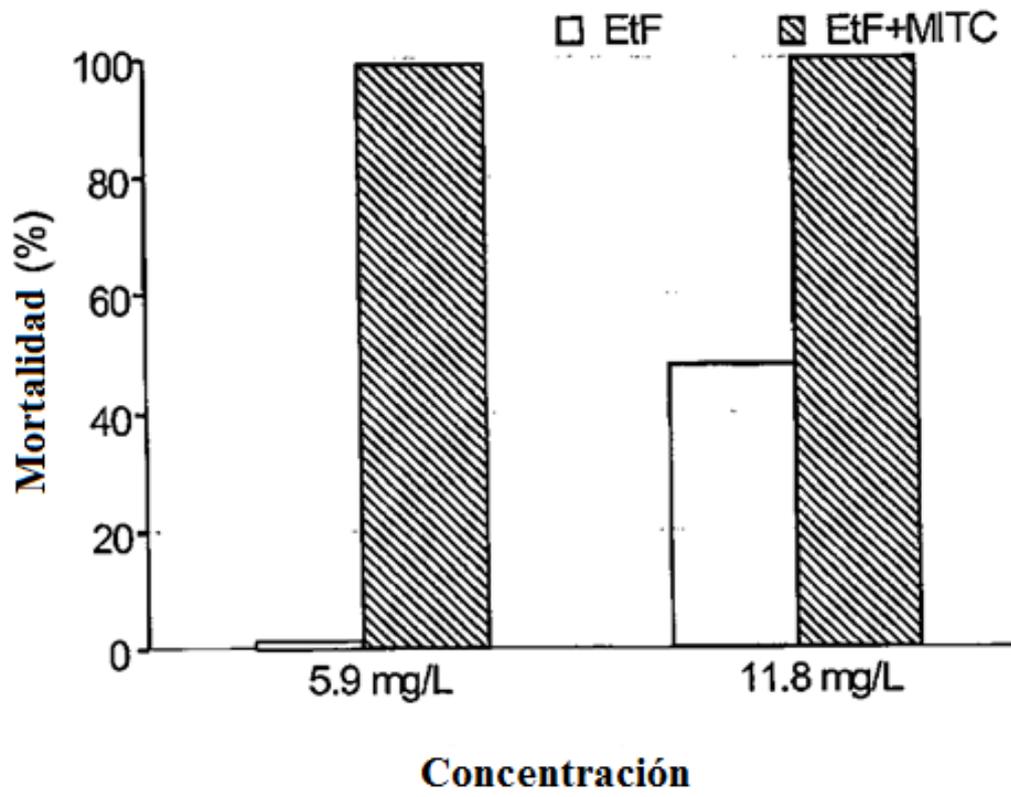
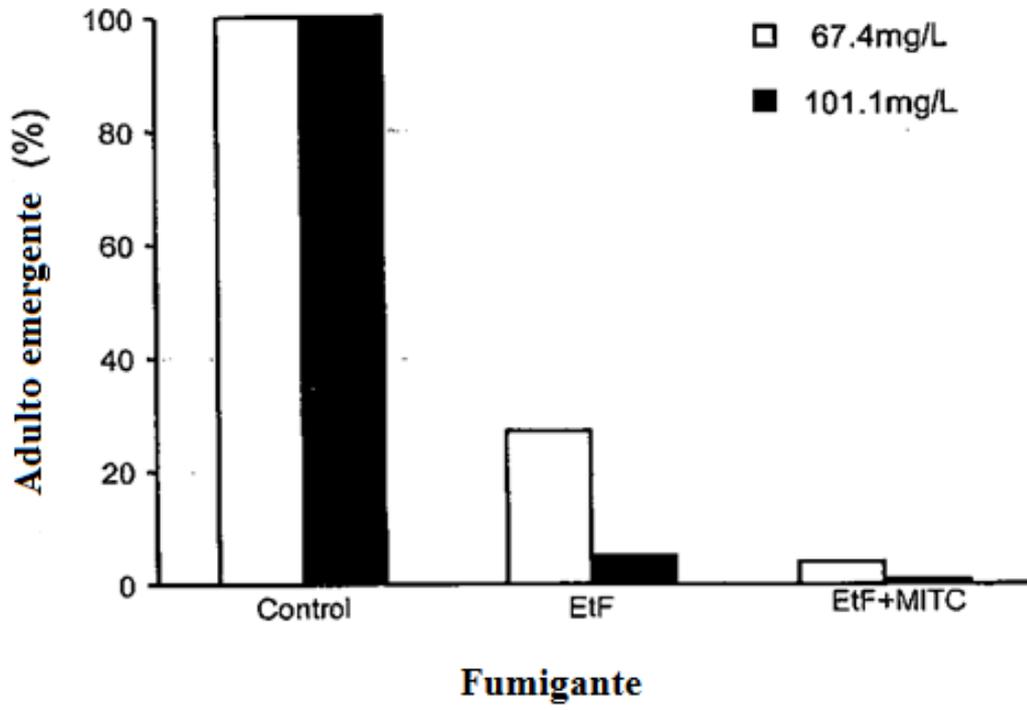


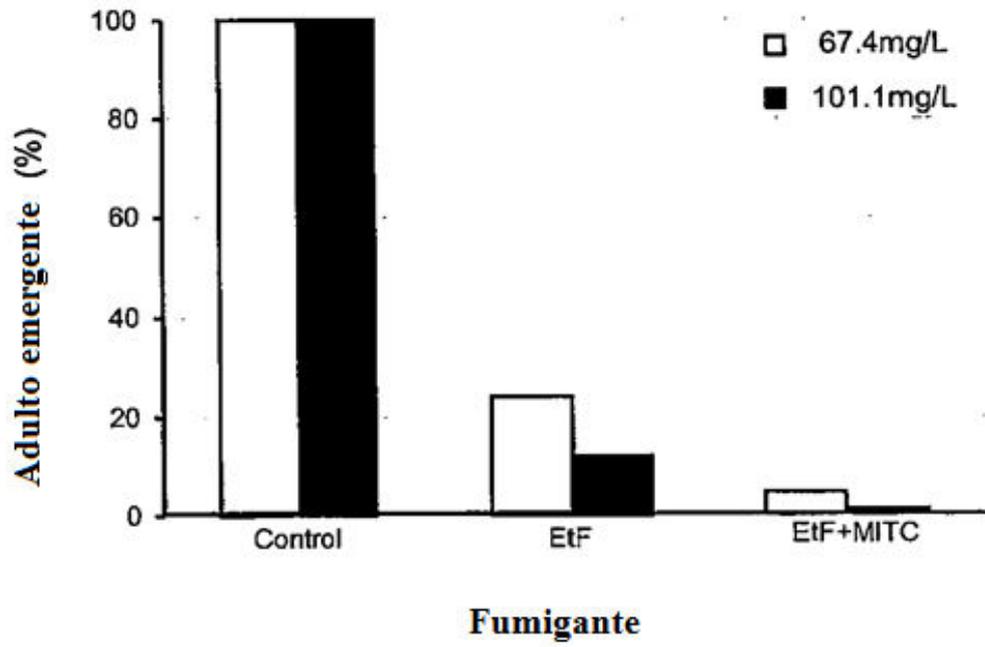
Fig 1



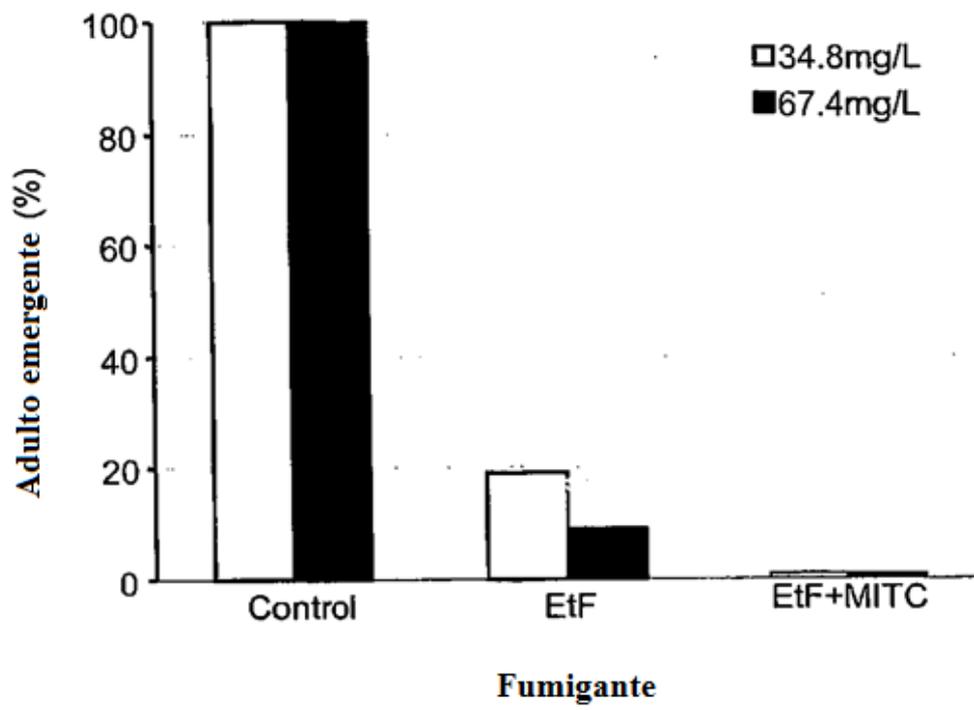
**Fig. 2**



**Fig. 3**



**Fig. 4**



**Fig. 5**

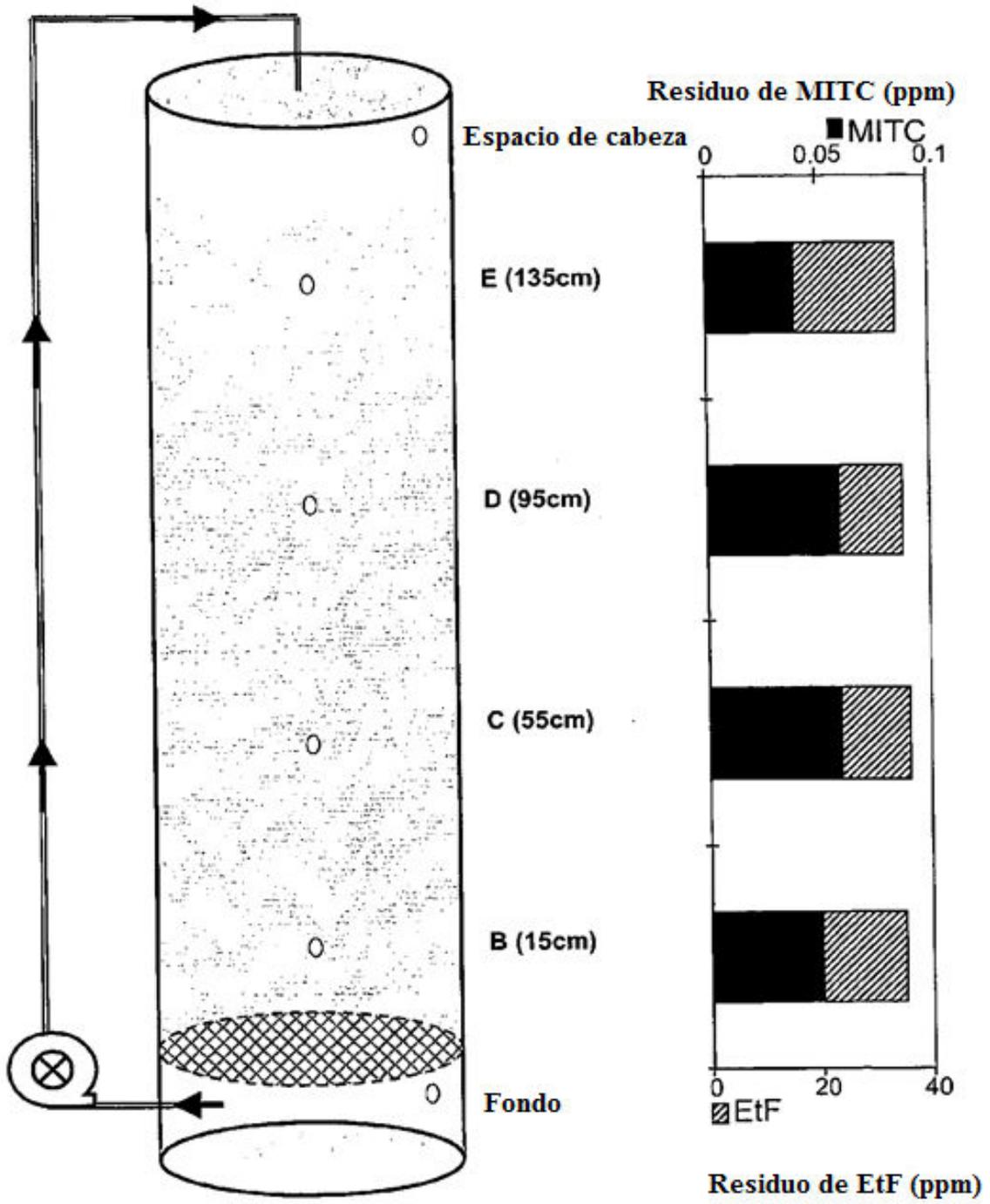


Fig. 6

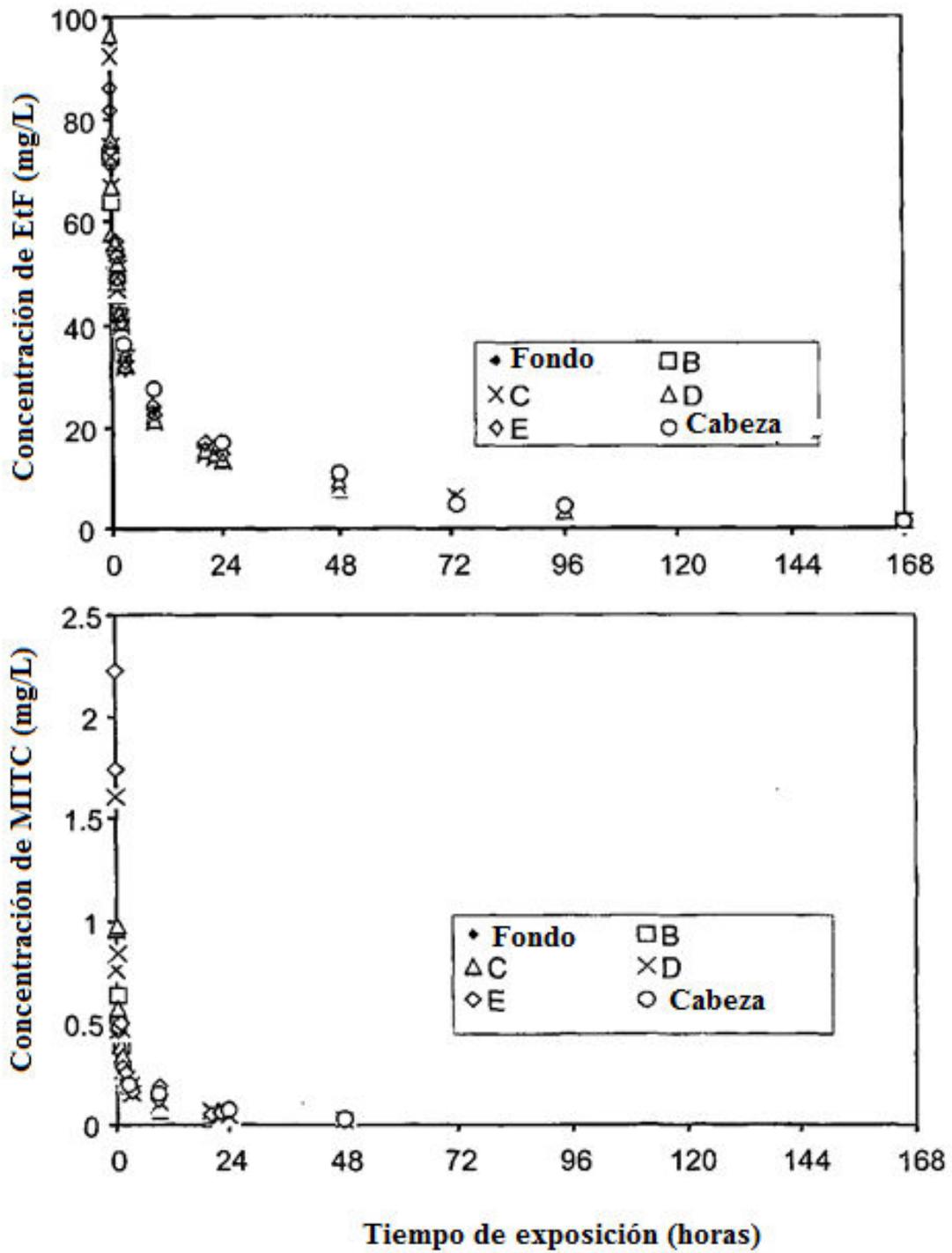
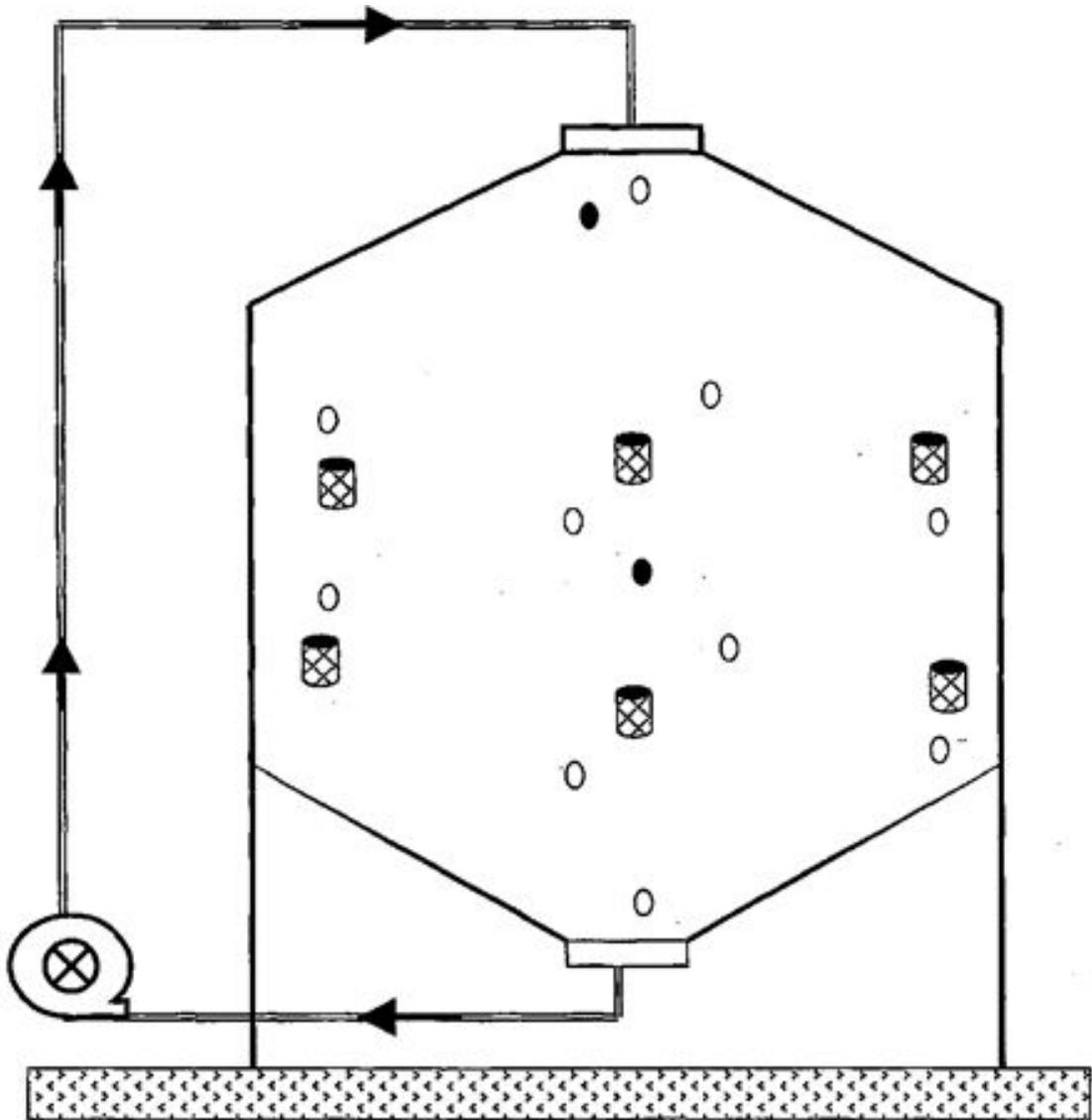


Fig. 7



-  Cajas de insectos
-  Sensor térmico
-  Puertos de muestreo de gas

Fig. 8

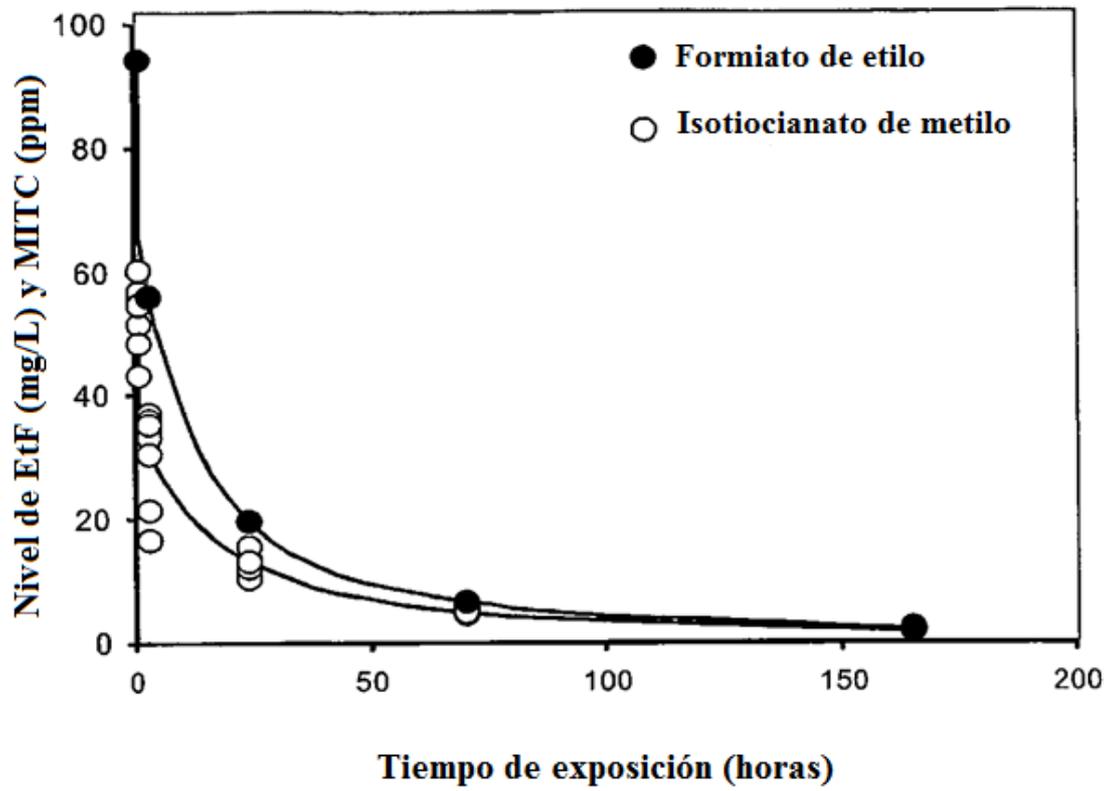
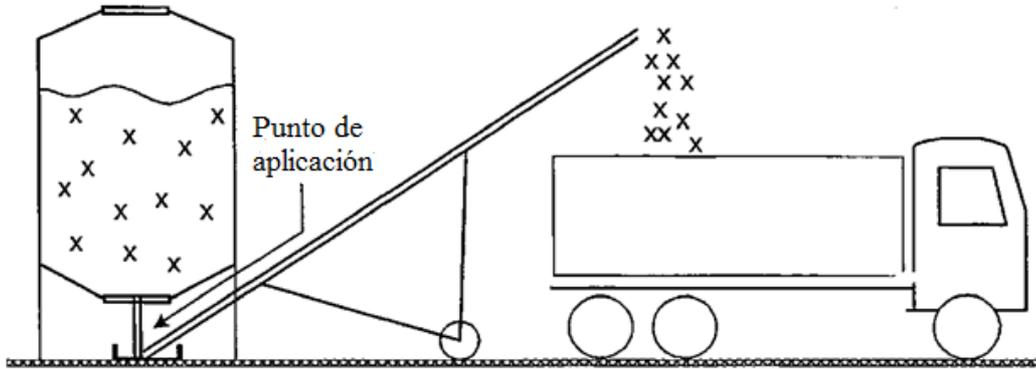


Fig. 9



**Fig. 10**