

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 560 431**

51 Int. Cl.:

**A01N 43/653** (2006.01)

**A01N 25/02** (2006.01)

**A01N 25/22** (2006.01)

**A01P 3/00** (2006.01)

**B27K 3/34** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.12.2007 E 07824792 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.12.2015 EP 2096920**

54 Título: **Formulación de triazol**

30 Prioridad:

**15.12.2006 GB 0625095**

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

**19.02.2016**

73 Titular/es:

**SYNGENTA LIMITED (100.0%)  
European Regional Centre Priestley Road Surrey  
Research Park  
Guildford, Surrey GU2 7YH, GB**

72 Inventor/es:

**BROQUET, JEAN-CHARLES DANIEL NICOLAS;  
CHUNG, RICHARD CHI SHING y  
BELL, GORDON ALASTAIR**

74 Agente/Representante:

**LEHMANN NOVO, María Isabel**

**ES 2 560 431 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 de triazol

5 Esta invención se refiere a una disolución concentrada que comprende dos compuestos de triazol y un disolvente miscible en agua, en donde los dos compuestos de triazol se seleccionan de ciproconazol, propiconazol y difenoconazol; la concentración total de los dos compuestos de triazol es de 0,5 a 600 g/l; y la relación del peso total de los dos compuestos de triazol al peso total de cualquier disolvente inmisible en agua es mayor que 2 a 1, y también al uso de disoluciones concentradas en forma diluida en agua. Además de ello, se refiere al uso de estas disoluciones concentradas para los fines agrícolas o de protección de materiales y al uso de un compuesto de triazol para prevenir o retrasar la cristalización de un segundo compuesto de triazol.

10 Muchos compuestos biológicamente activos [a menudo se les alude como ingredientes activos, por ejemplo ingredientes activos farmacéuticos o agroquímicos] pertenecen al grupo triazol de productos químicos. A menudo se utilizan mezclas de compuestos de triazol debido a que sus espectros de actividad biológica se complementan entre sí. En uso, a menudo los triazoles deben aplicarse a través de un medio acuoso; esto puede requerir que una formulación concentrada de un triazol se añada a un gran volumen de agua, siendo el 'factor de dilución' [es decir, 15 relación en volumen de concentrado a agua adicional] típicamente de 1:1 a 1:1000.

Las propiedades físicas de los productos químicos de triazol varían de un compuesto a otro, pero invariablemente, los triazoles son sólidos o son líquidos viscosos a temperatura ambiente. Algunos triazoles pueden existir como un aceite viscoso más un sólido en equilibrio. En general, los triazoles tienen solubilidades muy bajas en agua a las temperaturas a las que se utilizan. La solubilidad en líquidos orgánicos varía significativamente de triazol a triazol.

20 Los documentos EP0095242, EP0393746, WO96/01054 y DE19648888 se refieren a determinadas formulaciones que comprenden más de un compuesto de triazol.

Problemas asociados con la formulación de un compuesto que tiene una baja solubilidad en agua se discuten en el documento WO 03/037084. Un enfoque consiste en disolver un ingrediente activo insoluble en agua en un disolvente 25 inmisible en agua tal como un hidrocarburo aromático, para formar un concentrado emulsionable (EC). Éste se puede almacenar como una disolución estable y se diluye con agua cuando esté listo para su uso para formar una emulsión lechosa de gotitas de pequeño tamaño. Ingredientes activos insolubles en agua que no son fácilmente solubles en disolventes inmiscibles en agua estándares se pueden disolver en un disolvente miscible en agua para formar un concentrado dispersable (DC) estable al almacenamiento. El ingrediente activo forma una suspensión en dilución con agua. Concentrados dispersables de este tipo se describen, por ejemplo, en el documento WO 30 92/10937. Estos DCs son generalmente formulaciones de tres componentes, en las que un ingrediente activo sólido insoluble en agua y un dispersante se solubilizan en un disolvente miscible en agua. Es adecuada una gama de dispersantes, incluyendo polímeros de vinilpirrolidona alquilados, condensados de óxido de etileno/óxido de propileno/propilenglicol, aductos de nonilfenol y óxido de etileno y diversos etoxilatos. Los disolventes miscibles en agua incluyen acetonitrilo,  $\gamma$ -butirolactona, dimetilcetona, dimetilfurano, dimetilsulfóxido, metanol y *N*-metil- 35 pirrolidona.

Un inconveniente al utilizar disolventes miscibles en agua para disolver los ingredientes activos de baja solubilidad en agua es las deficientes propiedades de dilución de la composición de DC resultante en agua; el ingrediente activo precipita a menudo rápidamente en forma de cristales gruesos, dando tanto problemas de aplicación tales como el bloqueo de una jeringa, filtro de aerosol o boquilla, y la mala o inconsistente bio-eficacia. Para evitar (o, más 40 habitualmente, retardar) la cristalización, se puede incorporar un exceso de agente emulsionante o dispersante, típicamente en una relación de 1:1 con el ingrediente activo, pero esta relación conduce a concentraciones de estos agentes que pueden dar lugar a indeseables efectos secundarios tales como problemas de fitotoxicidad.

Este problema de la cristalización se ha visto cuando se trata de preparar formulaciones SL contienen incluso sólo un ingrediente activo triazol [por ejemplo ciproconazol o difenoconazol]; estas formulaciones son conocidas como 45 formulaciones "solo". Por lo tanto uno de los enfoques de formulación que se ha utilizado con las formulaciones de triazol [ya sea triazol "solo" o mezclas de triazol] consiste en preparar un concentrado de formulación que se base no sólo en un disolvente miscible en agua, sino también en un disolvente inmisible en agua, estando el disolvente inmisible en agua presente con el fin de evitar la cristalización de los compuestos de triazol cuando se añade el concentrado de formulación al agua.

5 El disolvente miscible en agua protege el concentrado de la formulación frente a la cristalización a baja temperatura durante el almacenamiento [por ejemplo, por debajo de 5°C], pero cuando se añade el concentrado al agua, el disolvente miscible en agua se desplaza a la fase acuosa y, por lo tanto, el disolvente inmiscible en agua, que permanece con el triazol, es necesario para prevenir o retrasar la cristalización del triazol tras la dilución del concentrado en agua. La presencia de disolvente inmiscible en agua en el concentrado de formulación limita el espacio disponible para el disolvente miscible en agua polar, que a su vez tiene un impacto sobre la concentración máxima de triazol que puede estar presente en el concentrado de formulación.

10 Sorprendentemente, los problemas de cristalización arriba comentados se han superado ahora sin depender de un disolvente inmiscible en agua [o mediante el uso de solamente niveles bajos de disolvente inmiscible en agua] y mediante el desarrollo de un sistema de formulación, aunque no sea apropiado para un solo ingrediente activo de triazol, no obstante funciona con éxito para una mezcla de triazoles debido a la interacción entre los ingredientes activos de triazol.

15 Así, de acuerdo con la presente invención, se proporciona una disolución concentrada que comprende dos compuestos de triazol y un disolvente miscible en agua, en donde los dos compuestos de triazol se seleccionan de ciproconazol, propiconazol y difenoconazol; la concentración total de los dos compuestos de triazol es de 0,5 a 600 g/l; y la relación del peso total de los compuestos de triazol al peso total del disolvente inmiscible en agua es mayor que 2 a 1. De manera adecuada, esta relación es mayor que 5:1; más adecuadamente es mayor que 10:1; e incluso más adecuadamente es mayor que 20:1. Lo más adecuadamente, el término significa que la composición no comprende disolvente inmiscible en agua alguno.

20 La interacción entre los triazoles se puede describir como que tiene el efecto de que mientras que se requieren 'x' gramos de un disolvente inmiscible en agua, 'S', para preparar una "formulación solo" de 'X' gramos de triazol 'A'; y se requieren 'y' gramos de un disolvente inmiscible en agua, 'S', para preparar una "formulación solo" de 'Y' gramos de triazol 'B', sorprendentemente, cuando se prepara una "formulación de mezcla" que comprende 'X' gramos de triazol 'A' e 'Y' gramos de triazol 'B', la cantidad de disolvente inmiscible en agua, 'S', requerida es significativamente menor que 'x + y' gramos.

25 La disolución concentrada de la presente invención se puede diluir en agua antes del uso. Una "dilución" típica en agua puede implicar un litro de concentrado de formulación añadido a 1 a 1000 litros de agua.

En la disolución concentrada de acuerdo con la invención, la cantidad total de triazoles es de 0,5 a 600 g/l, más habitualmente de 10 a 500 g/l, y típicamente de 200 a 450 g/l.

30 Todavía en un aspecto adicional de la invención, se proporciona el uso de la disolución concentrada tal como se describe en esta memoria para la protección de materiales industriales [a lo que se alude como "protección de materiales"]. De manera adecuada, el material industrial a ser protegido se selecciona entre el grupo que consiste en: madera; plástico; material compuesto de madera y plástico; pintura; papel; y tableros.

35 La expresión "Material Industrial" incluye los materiales utilizados en la construcción y similares. Por ejemplo, Material Industrial puede ser madera estructural, puertas, armarios, unidades de almacenamiento, alfombras, especialmente alfombras de fibras naturales tales como lana y arpillera, plásticos, madera (incluyendo madera compuesta) y material compuesto de madera y plástico.

40 En una realización particular, el Material Industrial es un revestimiento. "Revestimiento" incluye composiciones aplicadas a un sustrato, por ejemplo pinturas, tinturas, barnices, lacas, imprimaciones, revestimientos semi-brillantes, revestimientos brillantes, revestimientos planos, capas finales, revestimientos de bloqueo de tinturas, selladores penetrantes para sustratos porosos, hormigón, mármol, revestimientos elastoméricos, calafateos, masillas, selladores, revestimientos de tableros y paneles, revestimientos de transporte, revestimientos de muebles, revestimientos de bobinas, revestimientos de puentes y tanques, pinturas de marcado de superficie, revestimientos y tratamientos de cueros, revestimientos para el cuidado de pisos, revestimientos de papel, revestimientos para el cuidado personal [tales como para el pelo, piel o uñas], revestimientos de tela tejida y no tejida, pastas de imprimación de pigmentos, revestimientos adhesivos [tales como, por ejemplo, adhesivos piezosensibles y adhesivos de laminación en húmedo o en seco] y yeso.

45 De manera adecuada "revestimiento" se refiere a la pintura, barniz, tintura, laca o yeso; más adecuadamente "revestimiento" es una laca o, alternativamente, "revestimiento" puede significar pintura. La pintura puede comprender, por ejemplo, un formador de película y un soporte (soporte que puede ser agua y/o un disolvente orgánico) y, opcionalmente, un pigmento.

Además de esto, "Material Industrial" incluye adhesivos, selladores, materiales de unión, juntas y material de aislamiento. En una realización particular "Material Industrial" significa madera estructural. En una realización adicional "Material Industrial" significa madera compuesta. En una realización adicional, "Material Industrial" significa plástico.

5 Materiales plásticos incluyen polímeros y copolímeros de plástico, que incluyen: acrilonitrilo butadieno estireno, caucho de butilo, epoxis, fluoropolímeros, isopreno, nilones, polietileno, poliuretano, polipropileno, poli(cloruro de vinilo), poliestireno, policarbonato, poli(fluoruro de vinilideno), poli(acrilato, poli(metacrilato de metilo), poliuretano, polibutileno, poli(tereftalato de butileno), poliéter-sulfona, poli(óxido de fenileno), polifeniléneter, poli(sulfuro de fenileno), poliftalamida, polisulfeno, poliéster, silicona, caucho de estireno y butadieno, y combinaciones de  
10 polímeros. En una realización adicional "Material Industrial" significa poli(cloruro de vinilo) (PVC). En una realización adicional, "Material Industrial" significa poliuretano (PU). En una realización adicional, "Material Industrial" significa material compuesto de madera y plástico (WPC). Material compuesto de madera y plástico es un material que es bien conocido en la técnica. Una revisión de WPCs se puede encontrar en la siguiente publicación - Craig Clemons - Forrest Products Journal. Junio de 2002 Vol. 52. N° 6. págs. 10-18.

15 Se ha de entender que "madera" incluye madera y productos de madera, por ejemplo: productos derivados de la madera, madera, contrachapado, aglomerado, chapado, travesaños laminados, tableros de fibra orientada, tableros duros, tableros de partículas, madera tropical, madera estructural, travesaños de madera, traviesas de ferrocarril, componentes de puentes, embarcaderos, vehículos hechos de madera, cajas, palés, contenedores, postes de telégrafos, cercas de madera, revestimientos calorífugos de madera, ventanas y puertas hechas de madera,  
20 contrachapado, aglomerado, carpintería o productos de madera que se utilizan, de forma bastante general, para la construcción de casas o cubiertas, en la carpintería de construcción o productos de madera que se utilizan generalmente en la construcción de viviendas incluyendo madera compuesta, madera de construcción y carpintería.

"Material Industrial" también incluye lubricantes de refrigeración y sistemas de refrigeración y calefacción, ventilación y sistemas de aire acondicionado y partes de plantas de producción, por ejemplo circuitos de agua de refrigeración.

25 "Material Industrial" también incluye tablonos como tablonos a base de yeso.

Se describen, además, "Materiales Industriales" que comprenden una composición como se describe en esta memoria. Dichos materiales industriales se seleccionan del grupo que consiste en: madera; plástico; material compuesto de madera y plástico; pintura; papel; y paneles. En una realización particular, dichos materiales industriales comprenden madera.

30 Ejemplos de formas en las que puede ser tratado un hongo o material industrial con un fungicida de acuerdo con la invención son: mediante la inclusión de dicho fungicida en el propio Material Industrial, absorbiendo, impregnando, tratando (en sistemas de presión o de vacío cerrados) dicho material con dicho fungicida, sumergiendo o embebiendo el material de construcción, o recubriendo el material de construcción, por ejemplo, mediante recubrimiento por cortina, aplicación mediante rodillo, brocha, pulverización, atomización, espolvoreo, dispersión o  
35 vertido.

Se puede utilizar en la invención cualquier disolvente polar miscible en agua que pueda disolver los dos o más triazoles. Disolventes adecuados incluyen  $\gamma$ -butirolactona, alcohol tetrahidrofurfurílico, *N*-metilpirrolidona, dimetilsulfóxido, *N,N*-dimetilformamida, propilenglicol y lactato de etilo. Disolventes miscibles en agua preferidos son  $\gamma$ -butirolactona, lactato de etilo, propilenglicol y alcohol tetrahidrofurfurílico, y un disolvente particularmente preferido  
40 es alcohol tetrahidrofurfurílico. También se pueden utilizar mezclas de disolventes polares miscibles con agua. La cantidad de disolvente utilizado es suficiente para llevar la disolución total al volumen final requerido del concentrado de formulación.

Aunque no es esencial, las composiciones de la presente invención pueden incluir otros aditivos, por ejemplo, estabilizadores de polímeros o agentes anti-sedimentación para mejorar la dilución. Ejemplos de estabilizadores  
45 adecuados o agentes anti-sedimentación incluyen polímeros solubles en agua e insolubles en agua tales como etilcelulosa, caseína, hidroxipropilcelulosa, *Avicel*<sup>TM</sup> CL-611 (a base de celulosa microcristalina), *Agrimer*<sup>TM</sup> VEMA AN-216 (un copolímero de viniléter y anhídrido maleico, PM 55.000 a 80.000 Dalton), NU-FILM-P<sup>TM</sup> (poli-1-p-menteno) y *Kelzan*<sup>TM</sup> (una goma de xantano). Tales aditivos se utilizan convenientemente en cantidades de hasta 5 g/l, por ejemplo 1 a 4 g/l, típicamente 2,5 g/l, dependiendo de su solubilidad en el disolvente polar miscible en agua utilizado. Por ejemplo, la cantidad máxima de *Avicel* CL-611 y *Kelzan* que se puede disolver en un concentrado  
50 basado en *N*-metil-pirrolidona es de aproximadamente 1 g/l.

5 La composición también puede contener emulsionantes para ayudar a la dispersión en agua de los ingredientes activos insolubles en agua. Los emulsionantes se pueden seleccionar de los comúnmente utilizados en la técnica y pueden ser no iónicos, aniónicos o mezclas de los mismos. Ejemplos de emulsionantes no iónicos adecuados incluyen etoxilatos de aceite de ricino, copolímeros de bloque, etoxilatos de alquilfenol, etoxilatos de alcohol, etoxilatos de triestirilfenol, ésteres de sorbitán y sus derivados de etoxilato, etoxilatos de ácidos grasos y poliglucósidos de alquilo. Ejemplos de emulsionantes aniónicos incluyen sales de ácido alquilbenzeno-sulfónico, sales de ácido alquilsulfosuccínico, etoxilatos de éster de alquilaril-fosfato y etoxilatos de éster de alcohol-fosfato.

Una solución fungicida acuosa se puede aplicar por pulverización, o por cualquier otra técnica conocida, al lugar que requiera tratamiento.

10 Por lo tanto, en un aspecto adicional de la presente invención, se proporciona el uso de la disolución concentrada de acuerdo con la invención para combatir o controlar una enfermedad agrícola, que comprende aplicar a la enfermedad o a un locus de la enfermedad, una cantidad eficaz como fungicida de la propia disolución concentrada o una combinación de la disolución concentrada y agua.

15 La ventaja de las disoluciones fungicidas concentradas de la presente invención es que pueden producir partículas de un tamaño inferior a la micra, esencialmente mono-dispersas, en dilución en agua que son estables al crecimiento subsiguiente durante al menos 24 horas.

Las composiciones de la presente invención también pueden incluir un fungicida adicional tal como clorotalonilo.

La invención se ilustra con referencia a, pero no está limitado por el siguiente Ejemplo. En el Ejemplo se utilizan las siguientes abreviaturas:

20 NMP = *N*-metilpirrolidona THFA = alcohol tetrahidrofurfurílico

NMP y THFA son ambos disolventes miscibles con agua; OCTASOLV™ (acetato de 2-etilhexilo) es un disolvente inmisible en agua; GENAPOL™ O 100, NANSA™ EVM 63/B, EMULSOGEN™ EL360 y SOPROPHOR™ BSU son cada uno emulsionantes; FOAM BLAST™ 281 es un agente antiespumante; y LUVITEC™ K-30 es un coloide protector.

### 25 EJEMPLO 1

Este Ejemplo demuestra que, a pesar de la ausencia de un disolvente inmisible en agua, se pueden preparar composiciones no cristalizantes que comprende dos compuestos de triazol, a pesar de que las composiciones correspondientes con sólo un único triazol exhiben cristalización.

30 La Tabla 1 proporciona recetas para 10 muestras [a las que se alude como muestras A a J]. Cada una de las muestras se preparó mezclando los ingredientes individuales juntos y luego calentando suavemente y con agitación la mezcla hasta que se preparó una disolución uniforme, que después se dejó enfriar a temperatura ambiente. Cada una de las muestras se evaluó para luego en cuanto a cualquier comportamiento de cristalización de la siguiente manera:

35 Una dilución al 1% [en volumen] se preparó añadiendo 1 ml de la muestra a 100 ml de Agua Dura Estándar A o D en una probeta graduada de 100 ml con tapón. La muestra diluida se dejó luego reposar a temperatura ambiente y se examinó en cuanto a la presencia de sedimentos cristalinos 24 horas después de la preparación. La tabla muestra si cada una de las muestras producía o no cristales cuando se diluía en agua [y si era de esperar o no cualquier cristalización].

Discusión de los resultados:

40 Muestras A y B de referencia contienen tanto un disolvente miscible en agua como una alta concentración de un disolvente inmisible en agua. Como era de esperar, ninguna muestra producía cristales cuando se diluía en agua.

Por el contrario, las muestras C, D, E y H son muy similares a las muestras A y B, pero, a diferencia de A y B, no contienen disolvente inmisible en agua. Sorprendentemente, a pesar de la omisión de un disolvente inmisible en agua, estas muestras tampoco producían cristales cuando se diluían en agua.

5 Las muestras F, G, I y J de referencia son composiciones 'solo' [es decir, cada una de ellas contienen sólo un compuesto de triazol, en lugar de dos compuestos de triazol]. La muestra G es esencialmente la muestra A, pero con una triazol [propiconazol] eliminado. Del mismo modo, la muestra I es la muestra E, pero con ciproconazol eliminado, mientras que la muestra J es la muestra E, pero con difenoconazol eliminado. La muestra F tiene la misma receta básica que las muestras C, D y E, pero su única concentración de triazol es significativamente menor que la concentración de triazol articular total en las muestras C, D y E.

La presente invención se demuestra por el hecho de que cada una de las composiciones solo F, G, I y J tenía problemas de cristalización, mientras que las composiciones de mezcla C, D, E y H no cristalizaban.

**Tabla 1** (\* ejemplos de referencia)

<b>Muestra:</b>	<b>A*</b>	<b>B*</b>	<b>C</b>	<b>D</b>	<b>E</b>	<b>F*</b>	<b>G*</b>	<b>H</b>	<b>I*</b>	<b>J*</b>
Ingrediente [concentración en g/l]										
Ciproconazol	160	80	160	80	150	240	160	160	-	150
Propiconazol	250	250	250	250	-	-	-	250	-	-
Difenoconazol	-	-	-	-	250	-	-	-	250	-
OCTASOLV (acetato de 2-etilhexilo)	hasta 1 litro	hasta 1 litro	-	-	-	-	hasta 1 litro	-	-	-
NMP	100	100	-	-	-	-	100	hasta 1 litro	-	-
GENAPOL O 100	60	60	-	-	-	-	60	60	-	-
NANSA EVM 63/B	50	50	21	21	21	21	50	50	21	21
EMULSOGEN EL 360	70	70	63	63	63	63	70	70	63	63
SOPROPHOR BSU	-	-	126	126	126	126	-	-	126	126
THFA	-	-	hasta 1 litro	hasta 1 litro	hasta 1 litro	hasta 1 litro	-	-	hasta 1 litro	hasta 1 litro
FOAM BLAST 281	-	-	1	1	1	1	-	-	-	-
LUVITEC K-30	-	-	2	2	2	2	-	-	-	-
¿Cristalización alguna tras dilución en agua ?	No	No	No	No	No	Sí	No - tras 24 horas [Sí - tras 2 semanas]	No	Sí	Sí
¿Se esperaba cristalización ?	No	No	Sí	Sí	Sí	Sí	No	Sí	Sí	Sí

**REIVINDICACIONES**

1. Una disolución concentrada que comprende dos compuestos de triazol y un disolvente miscible en agua, en donde los dos compuestos de triazol se seleccionan de ciproconazol, propiconazol y difenoconazol; la concentración total de los dos compuestos de triazol es de 0,5 a 600 g/l; y la relación del peso total de los dos compuestos de triazol al peso total de cualquier disolvente inmiscible en agua es mayor que 2 a 1.
2. Una disolución de acuerdo con la reivindicación 1, en la que la concentración total de los dos compuestos de triazol es de 10 a 500 g/l.
3. Una disolución de acuerdo con la reivindicación 2, en la que la concentración total de los dos compuestos de triazol es de 200 a 450 g/l.
4. Una disolución de acuerdo con la reivindicación 1, 2 ó 3, en la que el disolvente miscible en agua es  $\gamma$ -butirolactona, alcohol tetrahidrofurfúrico, *N*-metilpirrolidona, dimetilsulfóxido, *N,N*-dimetilformamida, propilenglicol o lactato de etilo, o es una mezcla de cualquiera de estos disolventes.
5. Una disolución de acuerdo con la reivindicación 4, en la que el disolvente miscible en agua es alcohol tetrahidrofurfúrico.
6. Una disolución según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que la relación del peso total de los dos compuestos de triazol al peso total de cualquier disolvente inmiscible en agua es mayor que 5 a 1.
7. Una disolución según la reivindicación 6, en la que la relación es mayor que 10 a 1.
8. Una disolución según la reivindicación 7, en la que la relación es mayor que 20 a 1.
9. Una disolución según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en la que la disolución no comprende un disolvente inmiscible en agua.