

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 618 222**

51 Int. Cl.:

A01N 37/46 (2006.01)

A01N 43/653 (2006.01)

A01P 3/00 (2006.01)

A01N 25/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **12.03.2013 PCT/US2013/030346**

87 Fecha y número de publicación internacional: **31.10.2013 WO2013162725**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.03.2013 E 13714742 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.03.2017 EP 2840896**

54 Título: **Cocristales de Metalaxilo y Protioconazol y procedimientos de fabricación y uso**

30 Prioridad:

25.04.2012 US 201261638196 P
15.11.2012 US 201261726619 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
21.06.2017

73 Titular/es:

BAYER CROPSCIENCE LP (100.0%)
2 T.W. Alexander Drive
Research Triangle Park, NC 27709, US

72 Inventor/es:

FRIZZELL, DAVID

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 618 222 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

Cocristales de Metalaxilo y Protioconazol y procedimientos de fabricación y uso

Campo

5 Se describen en el presente documento compuestos de cocrystal de metalaxilo y protioconazol y composiciones de los mismos. También se describen procedimientos de formación de compuestos cristalinos. La divulgación también proporciona procedimientos para el uso de compuestos y composiciones descritos en el presente documento para tratar cultivos, plantas y semillas.

Antecedentes

10 Se sabe que algunos plaguicidas, fungicidas e insecticidas tienen una alta solubilidad en agua y por lo tanto son susceptibles a movilidad y/o escurrimiento de las áreas tratadas. El escurrimiento asociado a la aplicación de muchos plaguicidas, fungicidas e insecticidas tiene el potencial de filtrarse en aguas subterráneas e impactar negativamente el entorno. Debido a la movilidad, a menudo se aplican concentraciones más altas de plaguicidas, fungicidas e insecticidas a semillas y plantas para asegurar que una cantidad suficiente de principio activo esté disponible para utilizarse por la planta. En consecuencia, existe la necesidad de desarrollar compuestos y
15 composiciones que exhiban menos solubilidad en agua. El documento US 2010/113543 A1 desvela cocristales de tiofanato de metilo y protioconazol.

Sumario

20 La presente invención proporciona un cocrystal que comprende protioconazol y metalaxilo, en el que dicho cocrystal tiene un punto de fusión de 95 °C a 105 °C, o 100 °C a 101 °C, o 100,8 °C cuando se mide con un Calorímetro Diferencial de Barrido mientras se calienta a 5 °C/minuto. El diámetro de dicho cocrystal puede ser de 0,1 µm a 100 µm. El cocrystal puede tener el perfil del Calorímetro Diferencial de Barrido de la Figura 5 cuando se cristaliza a partir de una solución de butirrolactona o la Figura 6 a partir de una solución de acetona.

La divulgación también proporciona un procedimiento para fabricar un cocrystal como se define en la reivindicación 1 que comprende

- 25 (a) disolver metalaxilo y protioconazol en un disolvente; y
(b) cristalizar el metalaxilo y el protioconazol disueltos.

En otro aspecto, el metalaxilo y el protioconazol disueltos se cristalizan mediante la adición de un disolvente de baja solubilidad, agua, alterando la temperatura, congelando o mediante siembra.

30 La divulgación también proporciona un procedimiento para reducir el daño o infestación provocado por malas hierbas, hongos o plagas aplicando un cocrystal que incluye protioconazol y metalaxilo o una composición que comprende dichos cocristales a un cultivo, planta o semilla. En un aspecto, el cocrystal se aplica a un cultivo, planta o semilla en una cantidad suficiente para tratar una plaga o infestación de malas hierbas al cultivo, planta o semilla. En otro aspecto, el cocrystal se aplica a un cultivo, planta o semilla de aproximadamente 36,5 ml/ha a 730,8 ml/ha (0,5 onzas fluidas/acre a 10,0 onzas fluidas/acre). En otro aspecto, el cultivo se selecciona del grupo que consiste en
35 cereales, cebada, trigo, trigo de invierno, centeno de invierno tritical, cacahuetes, cacahuete, colza, cebollas de bulbo, aceite de colza, canola, arroz, legumbres, semillas de soja, remolacha azucarera, vegetales y maíz.

Breve descripción de las figuras

La FIG. 1 A y B expone micrográficas de cocristales de protioconazol y metalaxilo formados mediante los procedimientos de la descripción.

40 La FIG. 2 expone una micrografía de cocristales de protioconazol y metalaxilo con una esfera de vidrio de 1 mm usada como una referencia.

La FIG. 3 expone una micrografía de cocristales de protioconazol y metalaxilo formados mediante procedimientos de la descripción. El barrido del Calorímetro Diferencial de Barrido de estos cocristales se expone en la FIG. 8.

45 La FIG. 4 expone la calibración del instrumento Calorímetro Diferencial de Barrido usando el programa Mettler "check DSC ^ end In" usando un patrón metálico de 6,32 mg de In.

La FIG. 5 describe un barrido de calorímetro diferencial de barrido (DSC) de 30 °C a 180 °C a 5 °C/minuto de una muestra de cocrystal de protioconazol y metalaxilo creada a partir de una solución de butirrolactona.

La FIG. 6 describe un barrido de DSC de 30 °C a 180 °C a 5 °C/minuto de una muestra de cocrystal de protioconazol y metalaxilo creada a partir de una solución de acetona.

50

La FIG. 7 describe un barrido de DSC de 30 °C a 150 °C a 5 °C/minuto de un protioconazol y metalaxilo no cristalizados (pesado por separado en el crisol antes de realizar el barrido de DSC).

La FIG. 8 describe un barrido de DSC de 30 °C a 180 °C a 5 °C/minuto de una muestra de cocrystal de protioconazol y metalaxilo.

5 La FIG. 9 describe un barrido de HPLC de una muestra patrón de protioconazol y metalaxilo.

La FIG. 10 describe un barrido de HPLC de (A) una solución saturada de metalaxilo y protioconazol como compuestos separados de acuerdo con el Ejemplo 5 con agitación durante aproximadamente 12 horas durante la noche a 20 °C ± 1 °C y (B) una solución cocrystalizada de metalaxilo y protioconazol de acuerdo con el Ejemplo 6 con agitación durante aproximadamente 12 horas durante la noche a 20 °C ± 1 °C.

10 La FIG. 11 describe un barrido de HPLC de (A) una solución patrón de protioconazol y metalaxilo, (B) una solución saturada de metalaxilo y protioconazol como compuestos separados de acuerdo con el Ejemplo 5 con agitación durante aproximadamente 2 horas durante la noche a 20 °C ± 1 °C y (C) una solución cocrystalizada de metalaxilo y protioconazol de acuerdo con el Ejemplo 6 con agitación durante aproximadamente 12 horas durante la noche a 20 °C ± 1 °C.

15 **Descripción detallada**

La presente invención proporciona un cocrystal que comprende protioconazol y metalaxilo, en el que dicho cocrystal tiene un punto de fusión de 95 °C a 105 °C, preferentemente 100,8 °C cuando se mide con un Calorímetro Diferencial de Barrido mientras se calienta a 5 °C/minuto.

20 El punto de fusión de un material depende de la pureza del material. Por ejemplo, cuanto más pura sea la sustancia, más alto será el punto de fusión esperado. La FIG. 5 y la FIG. 8 exhiben una pureza relativamente alta de material en base a la pendiente hacia arriba de los flujos de calor en los barridos respectivos. El material con más pureza también tiene una temperatura del punto de fusión (calor de fusión) de aproximadamente 100,8 °C - 100,9 °C. La Figura 6 tiene un material de cocrystal de pureza inferior con un punto de fusión de 98,4 °C y exhibe una pendiente menos empinada en el barrido de flujo de calor.

25 En un aspecto, la divulgación también proporciona un cocrystal que comprende, consiste, o consiste esencialmente en protioconazol y metalaxilo, en el que el cocrystal tiene un punto de fusión de 98 °C a 102 °C, o 100 °C a 101 °C cuando se mide con un Calorímetro Diferencial de Barrido mientras se calienta a 5 °C/minuto.

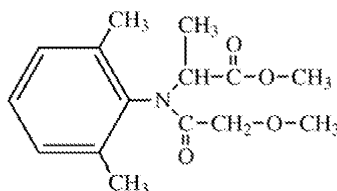
En otro aspecto, la divulgación proporciona un cocrystal que comprende, consiste, o consiste esencialmente en protioconazol y metalaxilo con los parámetros del Calorímetro Diferencial de Barrido de las Figuras 5, 6 u 8.

30 La divulgación también proporciona una composición de cocrystal que comprende, consiste, o consiste esencialmente en protioconazol y metalaxilo en la que la solubilidad en agua de la composición de cristal es menor que la de metalaxilo (aproximadamente 8,4 g/l a 22 °C), a pH 7,0. En otro aspecto, la composición de cristal de protioconazol y metalaxilo tiene una solubilidad en agua reducida que se reduce aproximadamente un 5 %, aproximadamente un 10 %, aproximadamente un 20 %, aproximadamente un 30 %, aproximadamente un 50 %, aproximadamente un 60 %, aproximadamente un 70 %, aproximadamente un 80 %, aproximadamente un 90 %, aproximadamente un 95 % o aproximadamente un 99 % o más con respecto a la solubilidad en agua del metalaxilo solo. En otro aspecto adicional, la composición de cristal de protioconazol y metalaxilo tiene una solubilidad en agua reducida que se reduce aproximadamente cinco veces, aproximadamente diez veces, aproximadamente quince veces, aproximadamente veinte veces, aproximadamente veinticinco veces, aproximadamente treinta veces o aproximadamente cuarenta veces o más con respecto a la solubilidad en agua del metalaxilo solo. Tal solubilidad en agua relativamente baja reduce el escurrimiento y la movilidad del principio activo de áreas tratadas. Dicha solubilidad en agua relativamente baja reduce el escurrimiento y la movilidad del principio activo de áreas tratadas.

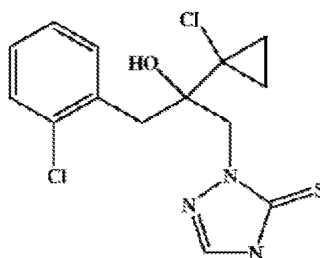
45 En otro aspecto, la composición de cristal de protioconazol y metalaxilo tiene una solubilidad en agua aumentada que aumenta aproximadamente un 5 %, aproximadamente un 10 %, aproximadamente un 20 %, aproximadamente un 30 %, aproximadamente un 50 %, aproximadamente un 60 %, aproximadamente un 70 %, aproximadamente un 80 %, aproximadamente un 90 %, aproximadamente un 95 % o aproximadamente un 99 % o más con respecto a la solubilidad en agua de protioconazol solo. En otro aspecto adicional, la composición de cristal de protioconazol y metalaxilo tiene mayor solubilidad que aumenta aproximadamente cinco veces, aproximadamente diez veces, aproximadamente doce veces, aproximadamente trece veces, aproximadamente quince veces o aproximadamente veinte veces o más con respecto a la solubilidad en agua del protioconazol solo. Los Ejemplos 5 y 6 y la Figura 9(A), Figuras 10(A) y (B), y Figuras 11 (A), (B) y (C) proporcionan soporte para la solubilidad aumentada de protioconazol y la solubilidad disminuida de metalaxilo de las composiciones de cristal descritas en el presente documento. Una solubilidad aumentada tal de protioconazol es inesperada y puede resultar en una composición donde el metalaxilo exhibe una solubilidad disminuida y el protioconazol exhibe una solubilidad aumentada. En un aspecto, la composición de cristal de protioconazol y metalaxilo tendrá biodisponibilidad de protioconazol aumentada junto con una biodisponibilidad disminuida de metalaxilo. En otro aspecto, la composición de cocrystal de protioconazol y metalaxilo exhibe solubilidad disminuida de metalaxilo en la que el metalaxilo tiene la capacidad de permanecer en

la planta más tiempo mientras que reduce la filtración del metalaxilo en aguas subterráneas.

El metalaxilo, éster de metilo de N-(2,6-dimetilfenil)-N-(metoxiacetil)-DL-alanina, se representa por la fórmula de:



5 El protioconazol, 2-[2-(1-clorociclopropil)-3-(2-clorofenil)-2-hidroxipropil]-1,2-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-iona, se representa por la fórmula de:



10 En un aspecto, las estructuras de cocrystal descritas en el presente documento comprenden metalaxilo y protioconazol en una relación de aproximadamente 44:52 o una base molar de aproximadamente 1:1. En otro aspecto, las estructuras de cocrystal descritas en el presente documento comprenden metalaxilo y protioconazol en aproximadamente una base molar de 1:1.

En un aspecto, la divulgación proporciona un procedimiento para fabricar un cocrystal de metalaxilo y protioconazol disolviendo el metalaxilo y protioconazol en un disolvente. En otro aspecto, la divulgación proporciona un procedimiento para fabricar una composición de cocrystal de metalaxilo y protioconazol de la reivindicación 1 mediante

- 15 (a) disolución de metalaxilo y protioconazol en uno o más disolventes; y
(b) cristalización de metalaxilo y protioconazol disueltos.

La divulgación también proporciona un procedimiento para fabricar un cocrystal de metalaxilo y protioconazol de la reivindicación 1 mediante

- 20 (a) disolución de metalaxilo y protioconazol en uno o más disolventes; y
(b) adición de un disolvente en el que el metalaxilo y protioconazol son menos solubles al metalaxilo y protioconazol disueltos en una cantidad suficiente para inducir la cristalización.

La divulgación también proporciona un procedimiento para fabricar un cocrystal de metalaxilo y protioconazol de la reivindicación 1 mediante

- 25 (a) disolución de metalaxilo y protioconazol en uno o más disolventes; y
(b) adición de agua al metalaxilo y protioconazol disueltos en una cantidad suficiente para inducir la cristalización.

En otro aspecto, la divulgación proporciona un procedimiento para fabricar un cocrystal de metalaxilo y protioconazol de la reivindicación 1 mediante

- 30 (a) disolución de metalaxilo y protioconazol en uno o más disolventes;
(b) adición de agua al metalaxilo y protioconazol disueltos en una cantidad suficiente para formar cristales; y
(c) adición de una cantidad adicional de agua al material cristalizado.

En otro aspecto, la divulgación proporciona un procedimiento para fabricar un cocrystal de metalaxilo y protioconazol de la reivindicación 1 mediante

- 35 (a) disolución de metalaxilo y protioconazol en uno o más disolventes; y
(b) alteración de la temperatura de la composición de metalaxilo y protioconazol disueltos de manera que produzca una composición de cocrystal de metalaxilo y protioconazol.

En un aspecto, los compuestos descritos en el presente documento pueden cristalizarse mediante cualquier procedimiento de cristalización conocido, por ejemplo, cristalización alterando la temperatura, aumentando la temperatura, reduciendo la temperatura, una combinación de aumentar y disminuir la temperatura, congelando o

5 iniciando la cristalización inducida por disolventes. La divulgación también proporciona un procedimiento de cristalización de compuestos descrito en el presente documento mediante siembra utilizando cualquier técnica conocida. En otro aspecto, los compuestos descritos en el presente documento pueden cristalizarse añadiendo un cocristal preformado a una solución saturada sembrando así la solución. En otro aspecto, aproximadamente un 1 % o menos, aproximadamente un 2 % o menos, aproximadamente un 5 % o menos, o aproximadamente un 10 % o menos del cocristal preformado se utiliza para sembrar la solución y facilitar la formación de un cocristal.

10 En un aspecto, el disolvente de cristalización utilizado con los procedimientos descritos en el presente documento incluye uno o más disolventes orgánicos o polares. En otro aspecto, el disolvente utilizado con los procedimientos descritos en el presente documento se selecciona del grupo que consiste en butirolactona y acetona. Otros disolventes que pueden utilizarse con los procedimientos descritos en el presente documento, por ejemplo, incluyen hidrocarburos alifáticos, hidrocarburos aromáticos, hidrocarburos halogenados tales como tolueno, xileno, aceites minerales tales como alcohol blanco, petróleo, alquilbencenos y aceite para husillos, tetraclorometano, cloroformo, cloruro de metileno y diclorometano, ésteres tales como acetato de etilo, lactatos, lactonas, lactamas tales como N-metilpirrolidona, N-octilpirrolidona, N-dodecilpirrolidona, N-octilcaprolactama y N-metilcaprolactama, gamma-butirolactona, dimetilformamida, tributilfosfato, acetonitrilo, diclorometano, dimetilsulfóxido, etilacetato, n-heptano, 1-octanol, polietilenglicol o 2-propanol. En un aspecto, el disolvente se añade en una cantidad que es suficiente para cristalizar el agente activo, por ejemplo, metalaxilo y protiocanazol.

15 En otro aspecto, los cocristales descritos en el presente documento exhiben un diámetro de 0,01 a 100 μm , o 0,1 a 50 μm , o 1 a 20 μm , o 2 a 10 μm .

20 En un aspecto, la divulgación proporciona un procedimiento de tratamiento de un cultivo, planta, semilla o parte de planta con un cocristal o composición descritos en el presente documento. En otro aspecto adicional, la divulgación proporciona un procedimiento de reducción de la fitotoxicidad de un cultivo, planta, semilla o parte de planta mediante la aplicación de un cocristal o composición descritos en el presente documento. En otro aspecto, la divulgación proporciona un procedimiento de reducción de un daño o infestación provocados por malas hierbas, hongos o plagas aplicando un cocristal o composición descritos en el presente documento a un cultivo, planta, semilla o parte de planta. En otro aspecto adicional, la divulgación proporciona un procedimiento de mejora del rendimiento de los cultivos mediante la aplicación de un cocristal o composición descritos en el presente documento. En otro aspecto adicional, un cocristal o composición descritos en el presente documento es una composición de liberación lenta o retardada. En un aspecto, las plagas incluyen, por ejemplo, insectos, ácaros, hongos fitopatogénicos o bacterias.

25 En un aspecto, un cocristal o composición descritos en el presente documento se aplican a un cultivo, planta, semilla o parte de planta de la misma en una única etapa de aplicación. En otro aspecto, un cocristal o composición descritos en el presente documento se aplican en múltiples etapas de aplicación a un cultivo, planta, semilla o parte de planta de la misma. En otro aspecto, un cocristal o composición descritos en el presente documento se aplican en una, dos, tres o más etapas de aplicación a un cultivo, planta, semilla o parte de planta de la misma.

30 Los cocristales o composiciones descritos en el presente documento pueden utilizarse en una cantidad eficaz para aumentar el rendimiento de las plantas o cultivos, reducir la fitotoxicidad de un cultivo, planta, semilla o parte de planta, o reducir el daño o infestación provocada por malas hierbas, hongos o plagas. En un aspecto, un cocristal o composición descritos en el presente documento se aplican a 36,5 a 730,8 ml/ha, o 73,1 a 574,6 ml/ha, o 146,2 a 438,5 ml/ha, o 219,2 a 365,4 ml/ha (0,5 a 10, o 1,0 a 8,0, o 2,0 a 6,0, o 3,0 a 5,0 onzas fluidas/acre). En otro aspecto un cocristal o composición descritos en el presente documento se aplican a 7,3 ml/ha, o 73,1 ml/ha, o 146,2 ml/ha, o 219,2 ml/ha o 292,3 ml/ha, o 354,4 ml/ha, o 438,5 ml/ha, o 511,5 ml/ha, 584,6 ml/ha, o 657,7 ml/ha, o 730,8 ml/ha, o 1461,6 ml/ha (o 0,1, o 1,0, o 2,0, o 3,0, o 4,0, o 5,0, o 6,0, o 7,0, u 8,0, o 9,0, o 10,0 o 20,0 u onzas fluidas/acre).

35 En otro aspecto, un cocristal o composición descritos en el presente documento se aplican a un cultivo, planta, semilla o parte de planta durante la plantación. En otro aspecto, un cocristal o composición descritos en el presente documento se aplican a un cultivo, planta, semilla o parte de planta a aproximadamente 5 a aproximadamente 10, aproximadamente 5 a aproximadamente 15, aproximadamente 7 a aproximadamente 14, aproximadamente 5 a aproximadamente 20, aproximadamente 10 a aproximadamente 30 días, aproximadamente 10 a aproximadamente 40 días, aproximadamente 15 a aproximadamente 25 días, o aproximadamente 20 a aproximadamente 40 días después de plantar. En otro aspecto, un cocristal o composición descritos en el presente documento se aplican a un cultivo, planta, semilla o parte de planta descrita en el presente documento a aproximadamente 5, aproximadamente 10, aproximadamente 15, aproximadamente 20, aproximadamente 25, aproximadamente 30 o aproximadamente 50 o más días después de plantar. En otro aspecto adicional, una composición descrita en el presente documento se aplica a un cultivo, planta, semilla o parte de planta descrita en el presente documento al menos 5, al menos 10, al menos 15, al menos 20, al menos 25, al menos 30 o al menos 50 después de plantar.

40 En un aspecto, los procedimientos divulgados en el presente documento reducen el daño causado por una mala hierba, hongos o plaga aproximadamente un 10 % a aproximadamente un 20 %, aproximadamente un 10 % a aproximadamente un 30 %, aproximadamente un 10 % a aproximadamente un 40 %, aproximadamente un 10 % a aproximadamente un 90 %, aproximadamente un 20 % a aproximadamente un 80 %, aproximadamente un 30 % a aproximadamente un 70 %, aproximadamente un 40 % a aproximadamente un 60 %, o aproximadamente un 5 % o

más, aproximadamente un 10 % o más, aproximadamente un 20 % o más, aproximadamente un 30 % o más, aproximadamente un 40 % o más, aproximadamente un 50 % o más, aproximadamente un 60 % o más, aproximadamente un 70 % o más, aproximadamente un 80 % o más, o aproximadamente un 90 % o más, aproximadamente un 5 % o menos, aproximadamente un 10 % o menos, aproximadamente un 20 % o menos, aproximadamente un 30 % o menos, aproximadamente un 40 % o menos, aproximadamente un 50 % o menos, aproximadamente un 60 % o menos, aproximadamente un 70 % o menos, aproximadamente un 80 % o menos, aproximadamente un 90 %. En otro aspecto adicional, los procedimientos, compuestos y composiciones divulgados en el presente documento reducen el daño causado por malas hierbas, hongos o plagas descrito en el presente documento aproximadamente un 5 %, aproximadamente un 10 %, aproximadamente un 20 %, aproximadamente un 30 %, aproximadamente un 40 %, aproximadamente un 50 %, aproximadamente un 60 %, aproximadamente un 70 %, aproximadamente un 80 % o aproximadamente un 90 %. En otro aspecto, los porcentajes anteriores son con respecto a una planta sin tratar.

En un aspecto, pueden añadirse aglutinantes, agentes de recubrimiento, agentes humectantes o agentes tamponantes a la composición descrita en el presente documento. En otro aspecto, al menos un vehículo agrícolamente aceptable puede añadirse a la formulación tal como agua, sólidos o polvos secos. Los polvos secos pueden derivar de una diversidad de materiales tales como cortezas de madera, carbonato cálcico, yeso, vermiculita, talco, humus, carbón activado y diversos compuestos de fósforo. En un aspecto, una composición descrita en el presente documento puede incluir un pulverizador o adyuvante de mezcla en tanque. En otro aspecto, una composición descrita en el presente documento puede incluir componentes adicionales, tales como un insecticida, fungicida, herbicidas, fertilizante o fertilizantes de aplicación foliar. En otro aspecto, las composiciones descritas en el presente documento pueden incluir aceite de semillas metilado ("MSO", por sus siglas en inglés), por ejemplo MSO al 0,5 % v/v al 1,0 % v/v. En otro aspecto adicional, las composiciones descritas en el presente documento pueden contener tensioactivos con alto contenido de aceite ("HSOC", por sus siglas en inglés) o concentraciones de aceite de cultivo ("COC", por sus siglas en inglés). En otro aspecto, el MSO es un adyuvante de mezcla en tanque capaz de utilizarse con una composición descrita en el presente documento.

Las composiciones descritas en el presente documento también pueden combinarse con fungicidas, plaguicidas, herbicidas o insecticidas adicionales. En otro aspecto, las composiciones descritas en el presente documento pueden combinarse, por ejemplo, con clorotalonil; clotianidina; hidróxido de cobre; óxido de cobre; oxiclورو de cobre; furatiocarb; imazalilo; imidacloprid; ipconazol; mancozeb; metconazol; miclobutanilo; PCNB; prothioconazol; piraclostrobina; TCMTB; tebuconazol; tiabendazol; tiram; triadimefón; triadimenol; trifloxistrobina; o triticonazol.

En un aspecto, las composiciones descritas en el presente documento pueden incluir de aproximadamente un 0,1 % a aproximadamente un 2 %, aproximadamente un 5 % a aproximadamente un 10 %, aproximadamente un 10 % a aproximadamente un 30 %, aproximadamente un 20 % a aproximadamente un 50 %, o aproximadamente un 50 % a aproximadamente un 90 % por ciento, o aproximadamente un 0,1 % a aproximadamente un 90 % por ciento en peso de un aglutinante, agente de recubrimiento, agente humectante, disolvente, vehículo o agente tamponante descrito en el presente documento. En otro aspecto, las composiciones descritas en el presente documento pueden incluir aproximadamente un 0,1 % a aproximadamente un 2 %, aproximadamente un 10 % a aproximadamente un 30 %, aproximadamente un 20 % a aproximadamente un 50 %, o aproximadamente un 0,1 % a aproximadamente un 90 % por ciento en peso de un fungicida, plaguicida, herbicida o insecticida adicional descrito en el presente documento. En otro aspecto adicional, las composiciones descritas en el presente documento pueden incluir del 0,01 % al 0,5 %, o del 1 % al 2 %, o del 2 % al 4 %, o del 5 % al 10 %, o del 20 % al 50 % en peso de un cocrystal descrito en el presente documento.

En otro aspecto adicional, las composiciones descritas en el presente documento pueden incluir del 0,01 % al 0,5 %, o del 1 % al 2 %, o del 2 % al 4 %, o del 5 % al 10 %, o del 20 % al 50 % o del 0,1 % al 90 % en peso de un cocrystal descrito en el presente documento. En otro aspecto, las composiciones descritas en el presente documento pueden incluir aproximadamente un 1 %, aproximadamente un 2 %, aproximadamente un 5 %, aproximadamente un 10 %, aproximadamente un 20 %, aproximadamente un 50 %, aproximadamente un 75 %, o aproximadamente un 0,1 % a aproximadamente un 90 % por ciento en peso o más de un cocrystal descrito en el presente documento.

En un aspecto, los componentes de las composiciones descritas en el presente documento pueden convertirse en formulaciones habituales, tales como, emulsiones, polvos humectables, suspensiones, concentrado en suspensión, polvos, polvos finos, pastas, polvos solubles, gránulos, concentrados de suspoemulsión, materiales naturales y sintéticos impregnados con compuesto activo y encapsulaciones ultrafinas en materiales poliméricos. En caso que se utilice agua como extensor, los disolventes orgánicos pueden, por ejemplo, utilizarse también como codisolventes en composiciones descritas en el presente documento. Los disolventes líquidos adecuados incluyen: aromáticos, tales como xileno, tolueno o alquilnaftalenos, aromáticos clorados o hidrocarburos alifáticos clorados, tales como clorobencenos, cloroetilenos o cloruro de metileno, hidrocarburos alifáticos, tales como ciclohexano o parafinas, por ejemplo, fracciones de aceite mineral, aceites minerales y aceites vegetales, alcoholes, tales como butanol o glicol así como sus éteres y ésteres, cetonas, tales como acetona, metiletilcetona, metilisobutilcetona o ciclohexanona, disolventes fuertemente polares, tales como dimetilformamida y dimetilsulfóxido y agua.

Los vehículos sólidos que son adecuados son, por ejemplo, sales de amonio y minerales naturales triturados, tales como caolinas, arcillas, talco, tiza, cuarzo, atapulgita, montmorillonita o tierra de diatomeas y minerales sintéticos

5 triturados, tales como sílice altamente disperso, alúmina y silicatos; los vehículos sólidos adecuados para gránulos son: por ejemplo rocas naturales molidas y fraccionadas tales como calcita, mármol, piedra pómez, sepiolita y dolomita y gránulos sintéticos de alimentos inorgánicos y orgánicos y gránulos de material orgánico tal como serrín, cáscaras de coco, mazorcas de maíz y tallos de tabaco; emulsionantes adecuados y/o espumantes son: por ejemplo emulsionantes no aniónicos y aniónicos, tales como ésteres de ácido graso de polioxietileno, éteres de alcohol graso de polioxietileno, por ejemplo éteres de poliglicol de alquilarilo, alquilsulfonatos, alquilsulfatos, arilsulfonatos así como hidrolizados de proteína; dispersantes adecuados son: por ejemplo, licores de residuo de lignina-sulfito y metilcelulosa.

10 En una realización, se tratan especies de plantas y variedades de plantas que se encuentra en estado silvestre o que se obtienen mediante procedimientos de reproducción biológica tradicionales, tales como hibridación o fusión de protoplastos, y partes de estas especies y variedades. En otra realización preferida, pueden tratarse las plantas transgénicas y las variedades de plantas que se obtuvieron mediante procedimientos recombinantes, si corresponde, en combinación con procedimientos tradicionales (organismos genéticamente modificados) y partes de estos.

15 Los cultivos, plantas, semillas o partes de plantas de las mismas que pueden tratarse mediante las composiciones o procedimientos descritos en el presente documento incluyen, por ejemplo, cualquier planta capaz de ser tratada de forma efectiva por un cocrystal que comprende protioconazol o metalaxilo individualmente o juntos. Ejemplos de cultivos, plantas, semillas o partes de plantas que pueden tratarse mediante las composiciones o procedimientos descritos en el presente documento incluyen, por ejemplo cereales, cebada, trigo, trigo de invierno, centeno de invierno tritical, cacahuetes, cacahuete, colza, cebollas de bulbo, aceite de colza, canola, arroz, legumbres, semillas de soja, remolacha azucarera, vegetales y maíz. En un aspecto, las semillas o plantas descritas en el presente documento pueden tratarse en una cantidad efectiva para conferir la propiedad de solubilidad deseada. En otro aspecto, las semillas o plantas descritas en el presente documento pueden tratarse en una cantidad descrita en el presente documento.

25 En otro aspecto, la divulgación proporciona un procedimiento de tratamiento de una semilla, por ejemplo una semilla vegetal con una composición descrita en el presente documento. En otro aspecto adicional, la semilla es una semilla de soja o maíz.

30 Las plantas y sus partes pueden tratarse con las composiciones deseadas aplicando las composiciones directamente a las plantas o partes de plantas. En otra realización, la planta o partes de plantas pueden tratarse de forma indirecta, por ejemplo, tratando el medio o hábitat en el cual las partes de plantas están expuestas. Pueden utilizarse procedimientos de tratamiento convencionales para tratar el entorno o hábitat, incluyendo inmersión, pulverización, fumigación, quimigación, nebulización, dispersión, cepillado, inyección por tubo o inyección.

35 En otro aspecto, la divulgación proporciona un kit que comprende, consiste, o consiste esencialmente en cualquiera del cocrystal o las composiciones divulgadas en el presente documento. En un aspecto, el kit incluye cualquiera de la combinación de los cocrystal o composiciones descritos en los Ejemplos 1, 2, 4 y 6 o las Figuras 5, 6, 8. En otro aspecto, el kit proporciona las composiciones de cocrystal descritas en los Ejemplos 1, 2, 4 y 6 o las Figuras 5, 6, 8 aplicadas de manera que sea coherente con la metodología de estos ejemplos y figuras. En otro aspecto, el kit proporciona instrucciones u orientación con respecto al uso de cocrystal, composiciones o procedimientos descritos en el presente documento.

40 En un aspecto, el kit incluye instrucciones que describen la metodología descrita en el presente documento. En otro aspecto, el kit incluye instrucciones que describen la metodología indicada en cualquiera de los Ejemplos 1, 2, 4 y 6 o las Figuras 5, 6, 8. En un aspecto, las instrucciones se incluyen con el kit, por separado del kit, en el kit o se incluyen en el envase del kit.

Los siguientes ejemplos sirven para ilustrar ciertos aspectos de la divulgación.

45 Ejemplos

Ejemplo 1

El Ejemplo 1 presenta la cocrystalización de Protioconazol y Metalaxilo cristalizados a partir de la solución de butirolactona.

50 Se colocaron 0,5 g de Protioconazol (98,4 % puro) y 0,5 g de Metalaxilo (98,2 % puro) en un frasco de 0,5 oz. Se añadió Butirolactona (Aldrich BIO, 360-8) en una cantidad suficiente para disolver el Protioconazol y Metalaxilo (~ 3 ml). Se añadió agua (DI) gota a gota a la mezcla y se tostó hasta que aparecieron cristales blanquecinos. Se añadieron a la mezcla aproximadamente 10 ml de agua adicional. Los cristales se filtraron del líquido usando un filtro de vidrio poroso y agua lavada. Los cristales se secaron en un horno de vacío a 60 ° a aproximadamente 3,066 kPa de vacío. Se encontró que la producción fue de 0,9 g.

55 La muestra de protioconazol y metalaxilo en butirolactona se pesó en un crisol de aluminio de 40 µl y se cerró con una tapa perforada. El punto de fusión del protioconazol es aproximadamente 140 °C y el punto de fusión del

metalaxilo es aproximadamente 70 °C. La muestra se calentó de 30 °C a 180 °C a 5 °C/minuto. Como se muestra en la Figura 5, un barrido de calorimetría diferencial de barrido muestra una exotermia aguda desde la fusión a 89-109° C (temperatura de fusión a aproximadamente 100,8 °C).

Ejemplo 2

5 El Ejemplo 2 presenta la cocrystalización de Protoconazol y Metalaxilo cristalizados a partir de una solución de acetona.

Se colocaron 0,5 g de Protoconazol (98,4 % puro) y 0,5 g de Metalaxilo (98,2 % puro) en un frasco de 0,5 oz. Se añadió acetona en una cantidad suficiente para disolver el Protoconazol y Metalaxilo (~ 3 ml). Se añadió agua (DI) gota a gota a la mezcla y se tostó hasta que aparecieron cristales blanquecinos. En comparación con los cristales del Ejemplo 1, los cristales identificados en el Ejemplo 2 fueron más pegajosos y exhibieron una mayor variación de color. Se añadieron a la mezcla aproximadamente 10 ml de agua adicional. Los cristales se filtraron del líquido usando un filtro de vidrio poroso y agua lavada. Los cristales se secaron en un horno de vacío a 60 °C a aproximadamente 3,066 kPa de vacío. Una vez secos, los cristales ya no estaban pegajosos y se dispersaban fácilmente en forma de polvo.

15 La muestra de protoconazol y metalaxilo en acetona se pesó en un crisol de aluminio de 40 µl y se cerró con una tapa perforada. La muestra se calentó de 30 °C a 180 °C a 5 °C/minuto. Se observó una pequeña endotermia de 58 °C a 68 °C y una mayor endotermia de 70 °C a 104 °C. Como se muestra en la Figura 6, un pico está presente a aproximadamente 63,10 °C. Se espera que este pico esté en el rango de una fusión de metalaxilo. Por lo tanto, se encuentra algo de metalaxilo pero no en la red de cocrystal en este barrido de DSC. El barrido de DSC de la Figura 6 también incluye cocrystal a 98,4 °C.

Ejemplo 3

El Ejemplo 3 muestra el barrido de calorimetría de barrido diferencial de Metalaxilo y Protoconazol.

Se combinaron metalaxilo y protoconazol en un único crisol sin cristalización. Se realizó una calorimetría diferencial de barrido en el metalaxilo y protoconazol como control. La muestra de protoconazol y metalaxilo se calentó de 30 °C a 150 °C a 5 °C/minuto. Se observó una endotermia de 55 °C a 78 °C y una pequeña endotermia doble a 124 °C y 132 °C (FIG. 7). La FIG. 7 exhibe un pico en el punto de fusión de metalaxilo y otro en el punto de fusión de protoconazol.

Ejemplo 4

El Ejemplo 4 presenta microfotografías de cocrystal de metalaxilo y protoconazol.

30 La materia particulada retenida en los tamices del Ejemplo 1 fue microfotografiada y se ilustra en la FIG. 1 A y B y la FIG. 2. Una microfotografía adicional de los cristales junto con una esfera de vidrio de 1 mm se encuentra en la FIG. 3. Los cristales de la FIG. 3 corresponden a la DSC de la FIG. 8.

Ejemplo 5

El Ejemplo 5 proporciona las mediciones de solubilidad en agua del Metalaxilo y Protoconazol.

35 Una solución saturada de metalaxilo y protoconazol como compuestos separados se preparó mediante el siguiente procedimiento: Se pesaron 0,2 gramos de metalaxilo y protoconazol y se colocaron en un frasco de 0,5 oz. Se añadieron 10 ml de pH 7,0 (Fisher n.º SB107-500) al frasco. Se añadió una barra de agitación magnética al frasco y el frasco se tapó y se agitó. El frasco se colocó en un agitador magnético durante aproximadamente 12 horas a una temperatura de 20 °C ± 1 °C con agitación baja. Después del procedimiento anterior, se midió la solubilidad del metalaxilo a pH 7,0 como el 0,62 % y la solubilidad de protoconazol a pH 7,0 se midió como el 0,0002 %.

La Figura 10(A) y la Figura 11(B) proporcionan barridos de HPLC de las composiciones de metalaxilo y protoconazol del Ejemplo 5.

Ejemplo 6

El Ejemplo 6 proporciona las mediciones de solubilidad en agua del Metalaxilo y Protoconazol cocrystalizados.

45 Una solución saturada de metalaxilo y protoconazol se preparó mediante el siguiente procedimiento: Se pesaron 0,3 g de material cocrystalizado de metalaxilo-protoconazol preparado en laboratorio en un frasco de 0,5 oz. Se añadieron 10 ml de pH 7,0 (Fisher n.º SB107-500) al frasco. Se añadió una barra de agitación magnética al frasco y el frasco se tapó y se agitó. El frasco se colocó en un agitador magnético durante aproximadamente 12 h en una habitación a 20 °C ± 1 °C con agitación baja. Después del procedimiento anterior, se midió la solubilidad de metalaxilo a pH 7,0 como el 0,02 % y la solubilidad de protoconazol a pH 7,0 se midió como el 0,003 %.

La Figura 10(B) y la Figura 11(C) proporcionan escaneos de HPLC de las composiciones de metalaxilo y protioconazol cocristalizadas del Ejemplo 6.

5 Aproximadamente 3 ml de las soluciones del Ejemplo 5 y 6 se filtraron a través de un filtro de 0,45 μ M de politetrafluoroetileno ("PTFE"). Se pipetearon 2,0 ml de estas soluciones en matraces volumétricos de 10 ml separados. Se añadieron 3 ml de acetonitrilo ("ACN") a cada matraz y se diluyeron hasta volumen con agua. El material estándar analítico de metalaxilo y protioconazol se utilizó de la siguiente forma para el análisis de los ejemplos 5 y 6 de la siguiente forma:

Metalaxilo - 0,1010 g/100 ml (30 ml ACN después H₂O); pureza del 98,2 %

Protioconazol - 0,1008 g/100 ml (30 ml ACN después H₂O); pureza del 98,4 %

10 **Ejemplo 7**

El Ejemplo 7 proporciona las mediciones de solubilidad en agua del Metalaxilo y Protioconazol, tal como se midió mediante HPLC.

Las soluciones de los Ejemplos 5 y 6 se diluyeron 2/10 en acetonitrilo y se inyectaron utilizando las siguientes condiciones de instrumentos:

15 Instrumento: Shimadzu LC-10A
 Columna: Kromasil C18 (5 μ M) 250 x 4,6mm
 Detector: UV a 220 nm
 Fase móvil: 55:45:0.1 ACN: H₂O: H₃PO₄
 Flujo de Fase móvil: 1,5 ml/min
 20 Inyecciones: 5 μ l
 Tiempo de ejecución: 13 minutos

El material cocristalizado exhibió una reducción de aproximadamente 30 veces en la solubilidad de metalaxilo y un aumento de aproximadamente 13 veces en la solubilidad de protioconazol a pH 7,0 en comparación con los compuestos de metalaxilo y protioconazol solos.

25

REIVINDICACIONES

1. Un cocrystal que comprende protioconazol y metalaxilo, en el que dicho cocrystal tiene un punto de fusión de 95 °C a 105 °C cuando se mide con un Calorímetro Diferencial de Barrido mientras se calienta a 5 °C/minuto.
2. El cocrystal de la reivindicación 1, en el que dicho cocrystal tiene un punto de fusión de 100 °C a 101 °C.
- 5 3. El cocrystal de la reivindicación 1, en el que dicho cocrystal tiene un punto de fusión de 100,8 °C.
4. El cocrystal de la reivindicación 1, en el que el diámetro de dicho cocrystal es de 0,1 µm a 100 µm.
5. Un procedimiento de fabricación de un cocrystal que comprende
 - (a) disolver metalaxilo y protioconazol en un disolvente; y
 - (b) cristalizar el metalaxilo y protioconazol disueltos,
- 10 en el que dicho cocrystal tiene un punto de fusión de 95 °C a 105 °C cuando se mide con un Calorímetro Diferencial de Barrido mientras se calienta a 5 °C/minuto.
6. El procedimiento de la reivindicación 5, en el que el metalaxilo y protioconazol disueltos se cristalizan en la etapa (b) mediante la adición de agua.
7. El procedimiento de la reivindicación 5, en el que el metalaxilo y protioconazol disueltos se cristalizan en la etapa (b) mediante congelación.
- 15 8. El procedimiento de la reivindicación 5, en el que el metalaxilo y protioconazol disueltos se cristalizan en la etapa (b) sembrando una solución con cocrystal de metalaxilo y protioconazol preformados.
9. Un procedimiento de reducción de daño o de infestación en un cultivo provocados por malas hierbas, hongos o plagas, aplicando un cocrystal que comprende una combinación de protioconazol y metalaxilo a dicho cultivo o su medio, en el que dicho cocrystal tiene un punto de fusión de 95 °C a 105 °C cuando se mide con un Calorímetro Diferencial de Barrido mientras se calienta a 5 °C/minuto.
- 20 10. El procedimiento de la reivindicación 9, en el que dicho cocrystal se aplica a un cultivo de 36,5 ml/ha a 730,8 ml/ha.
11. El procedimiento de la reivindicación 9, en el que dicho cultivo se selecciona del grupo que consiste en cereales, cebada, trigo, trigo de invierno, centeno de invierno tritical, cacahuetes, cacahuete, colza, cebollas de bulbo, aceite de colza, canola, arroz, legumbres, semillas de soja, remolacha azucarera, vegetales y maíz.
- 25 12. El procedimiento de la reivindicación 9, en el que el diámetro de dicho cocrystal es de 0,1 µm a 100 µm.
13. Una composición que comprende los cocrystal de acuerdo con la reivindicación 1.
14. La composición de la reivindicación 13, en la que dicha composición comprende del 0,01 % al 90 % en peso de dichos cocrystal.
- 30 15. Un procedimiento de reducción de daño o de infestación en un cultivo provocado por malas hierbas, hongos o plagas mediante la aplicación de la composición, de acuerdo con la reivindicación 13, a dicho cultivo o su medio.

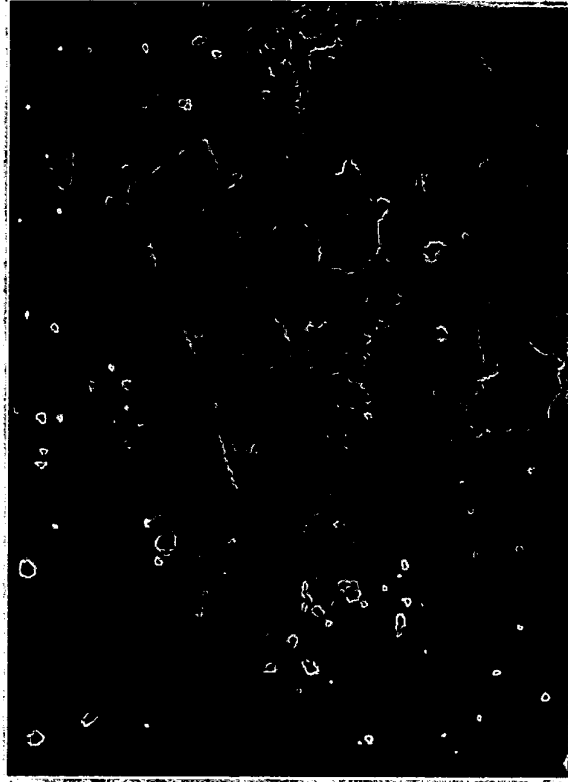


FIG. 1B



FIG. 1A



FIG. 2

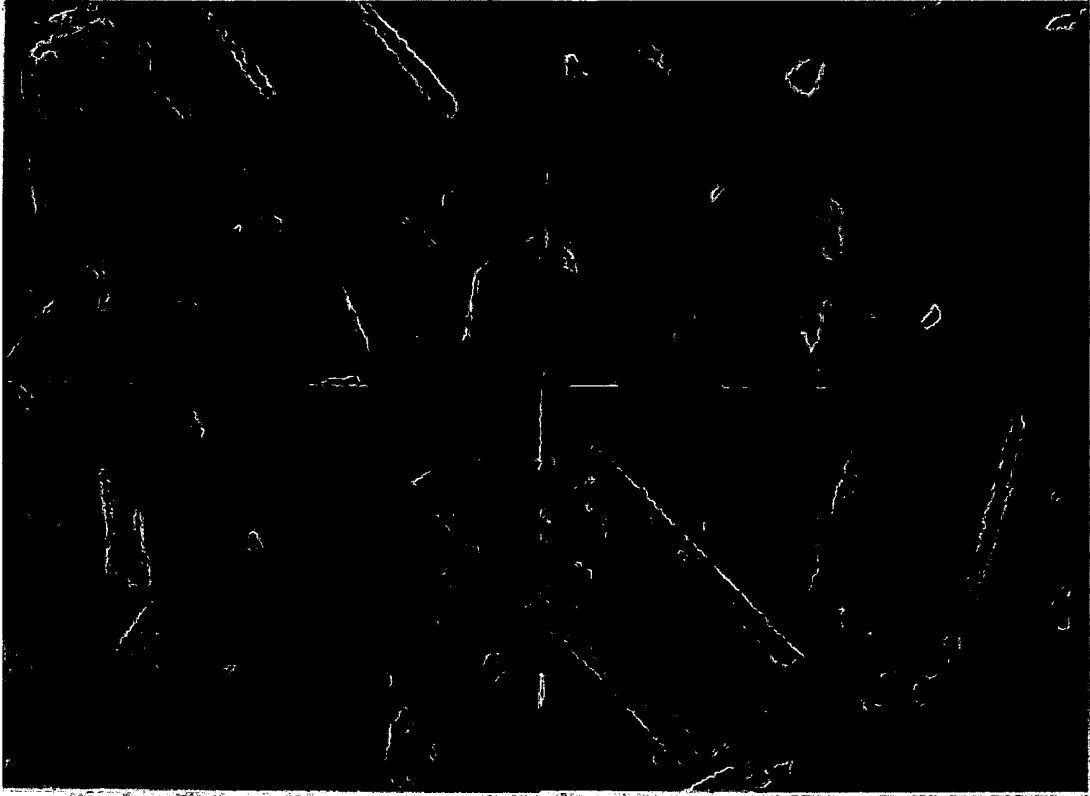


FIG. 3

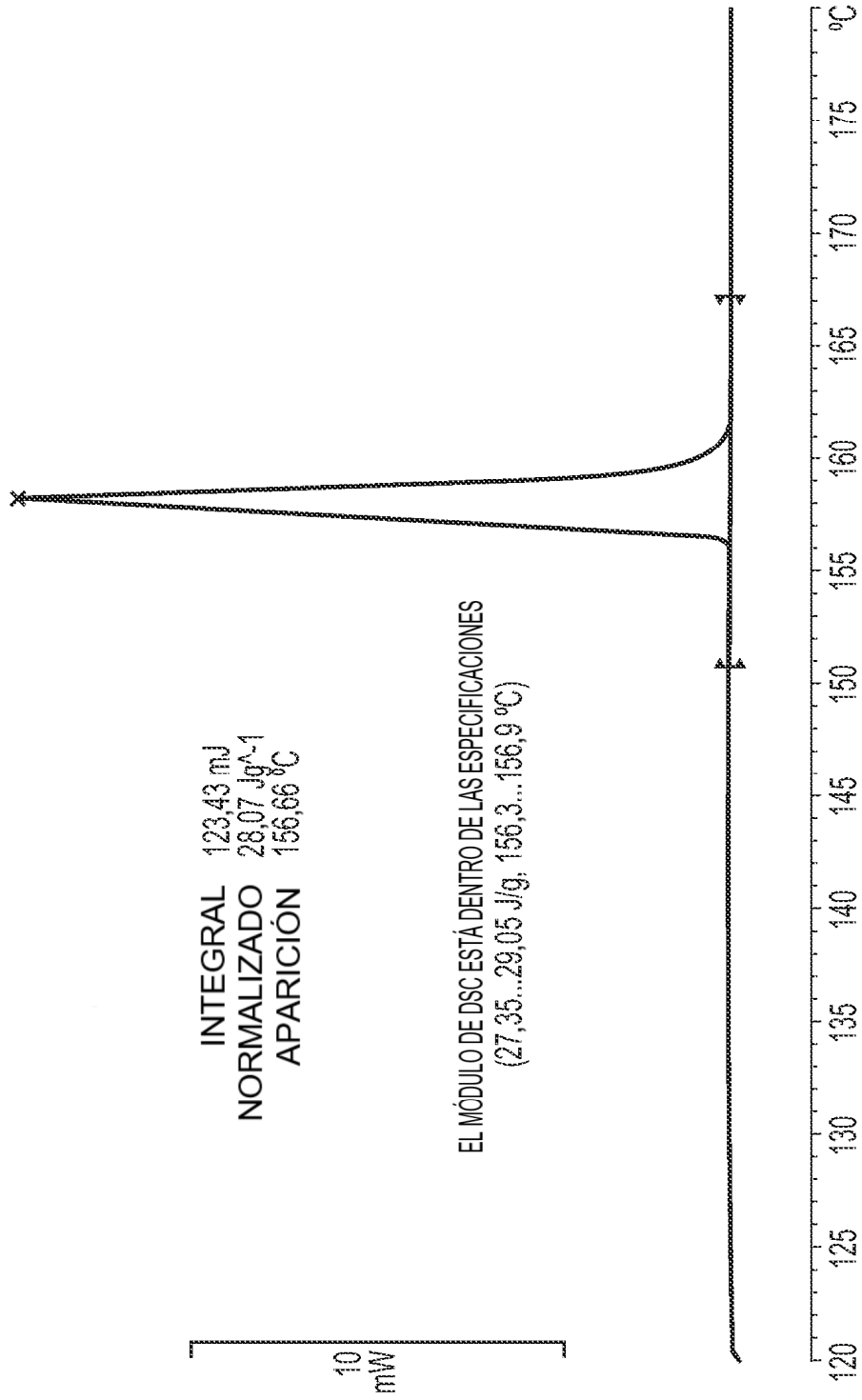


FIG. 4

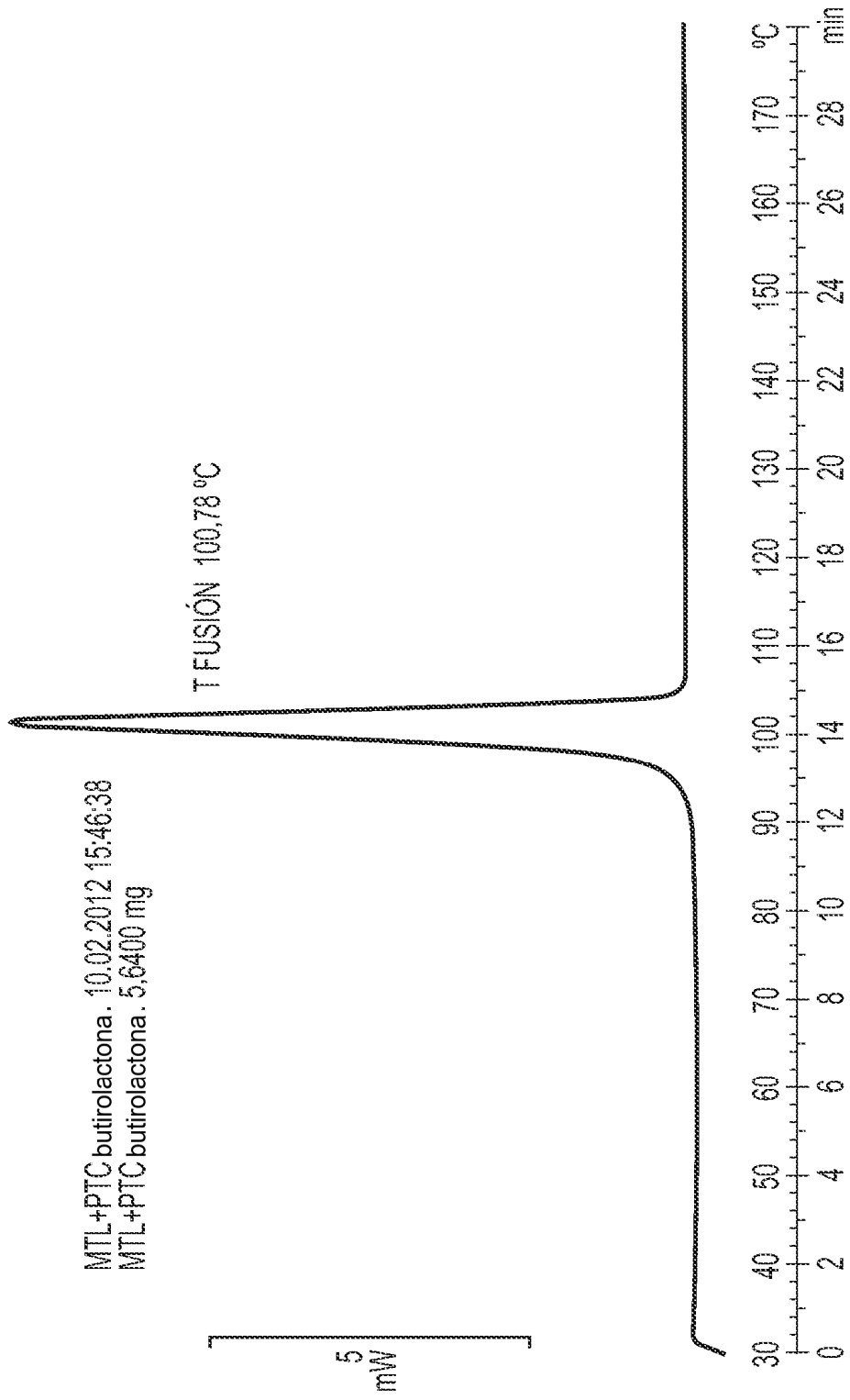


FIG. 5

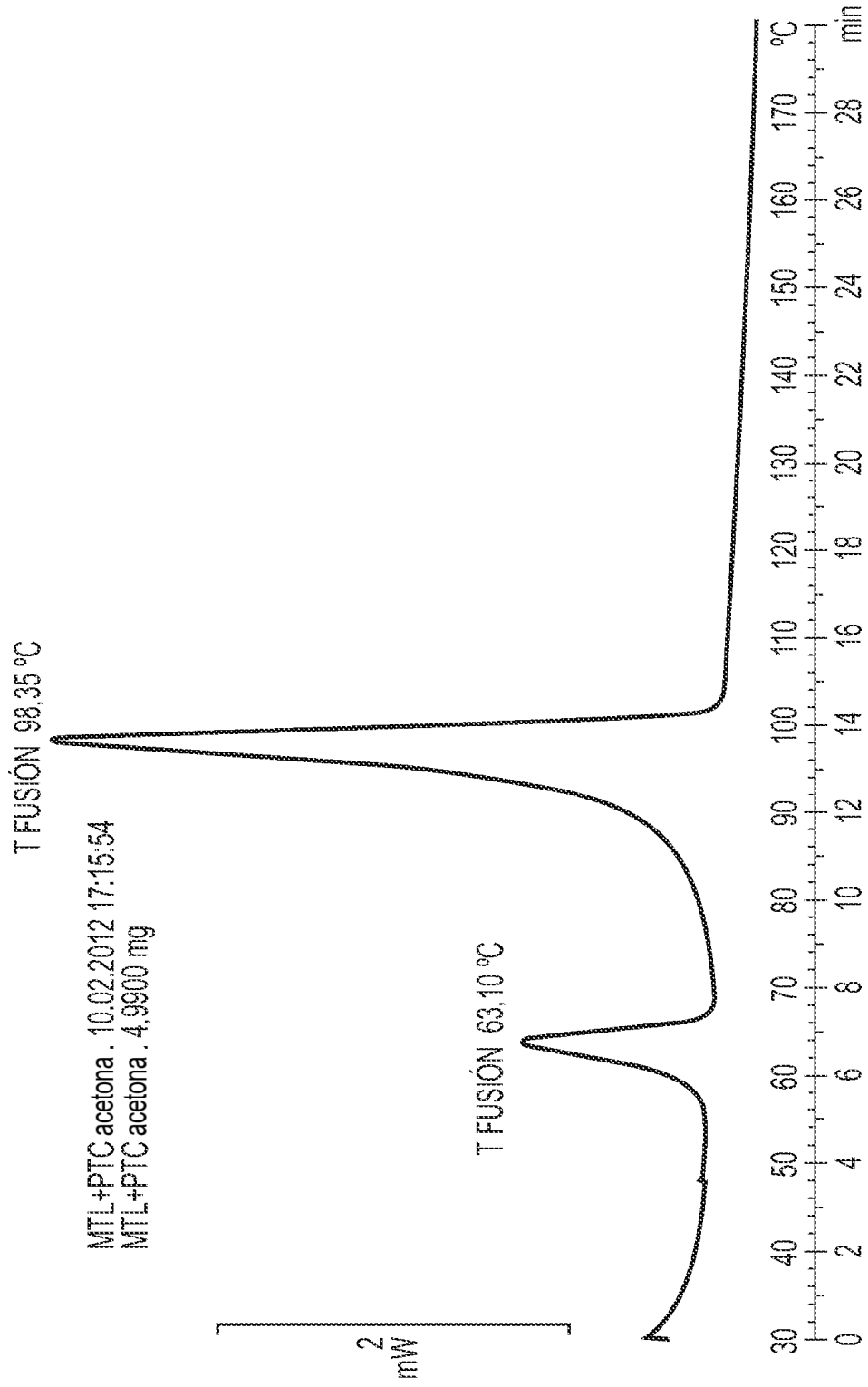


FIG. 6

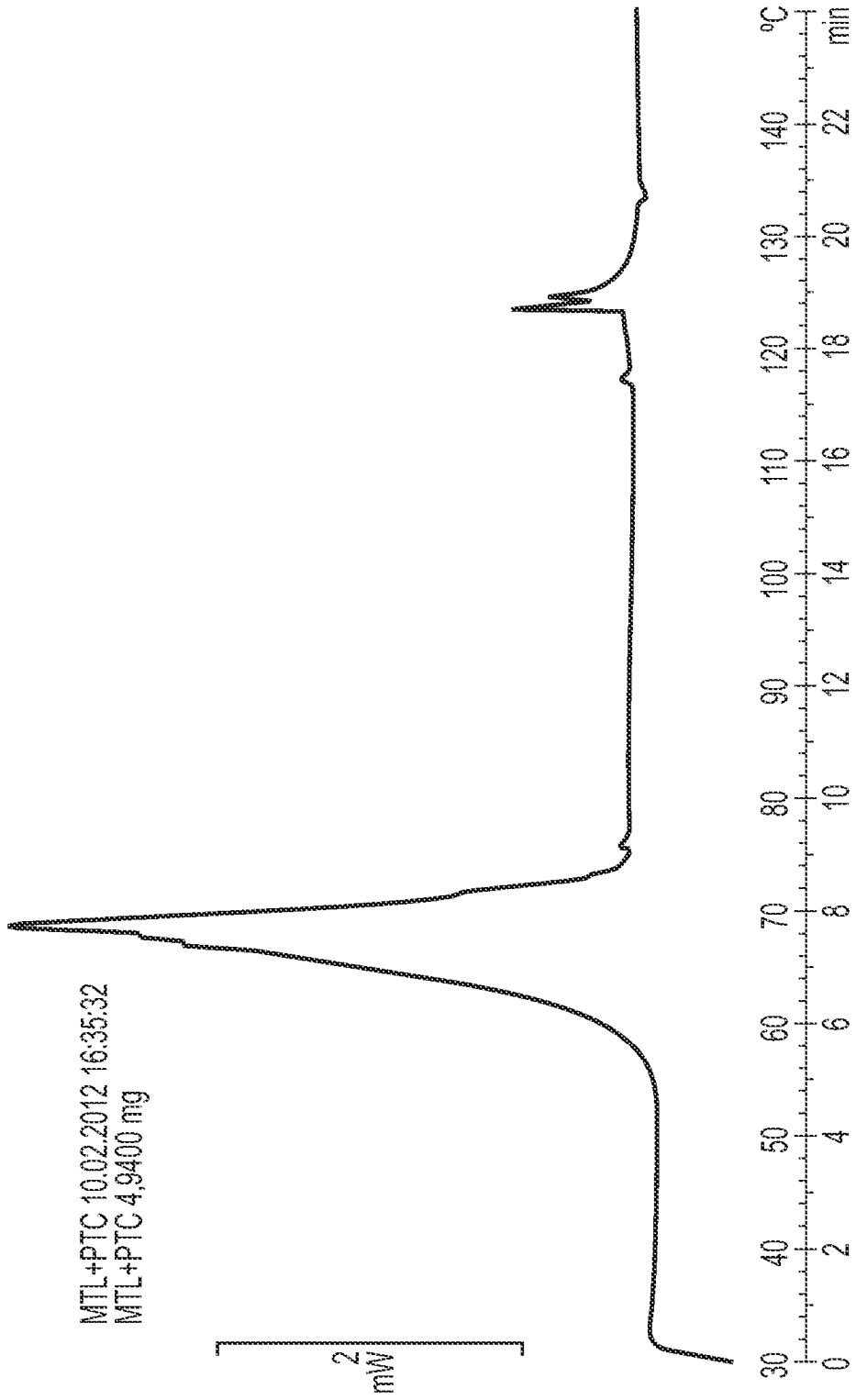


FIG. 7

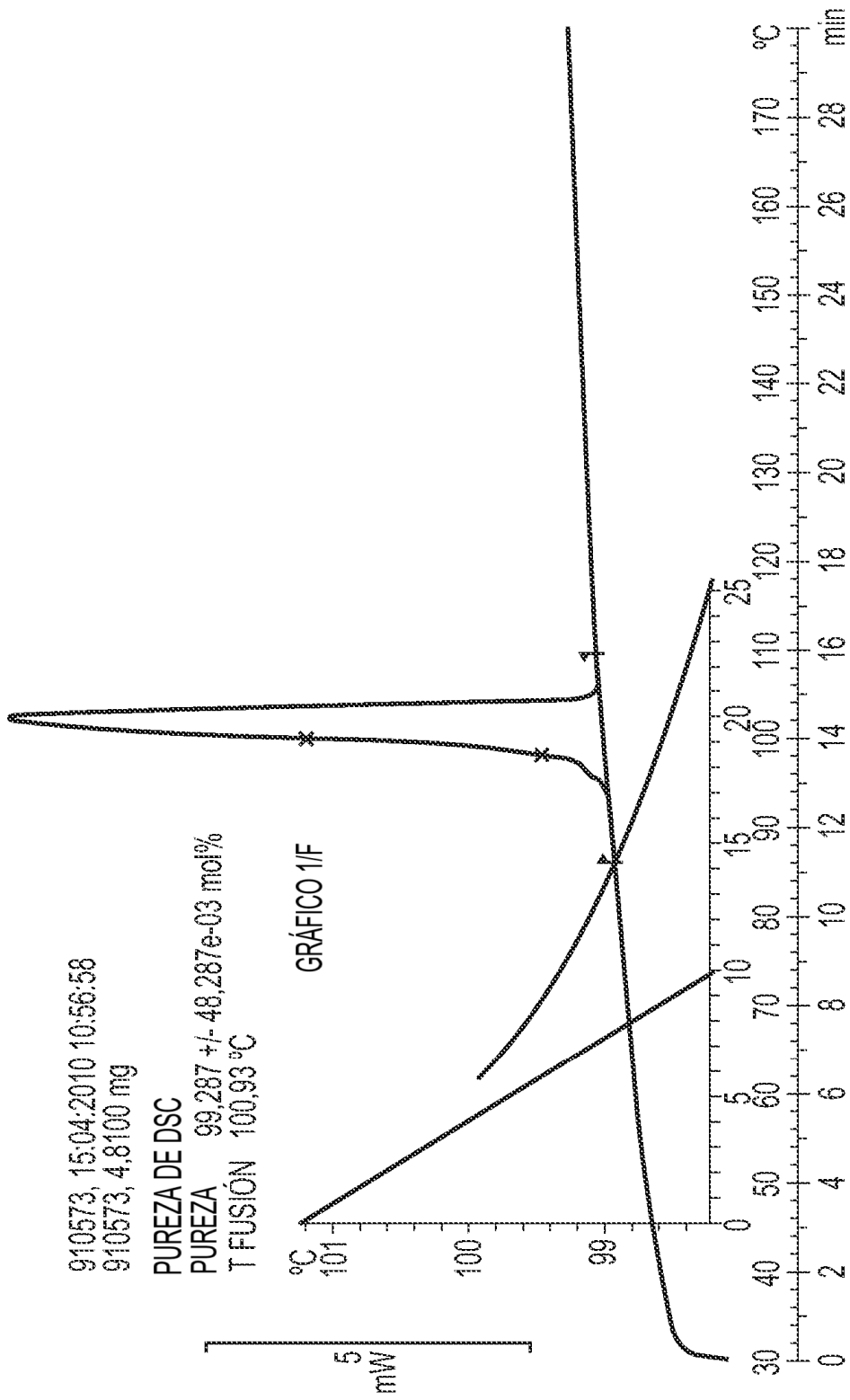


FIG. 8

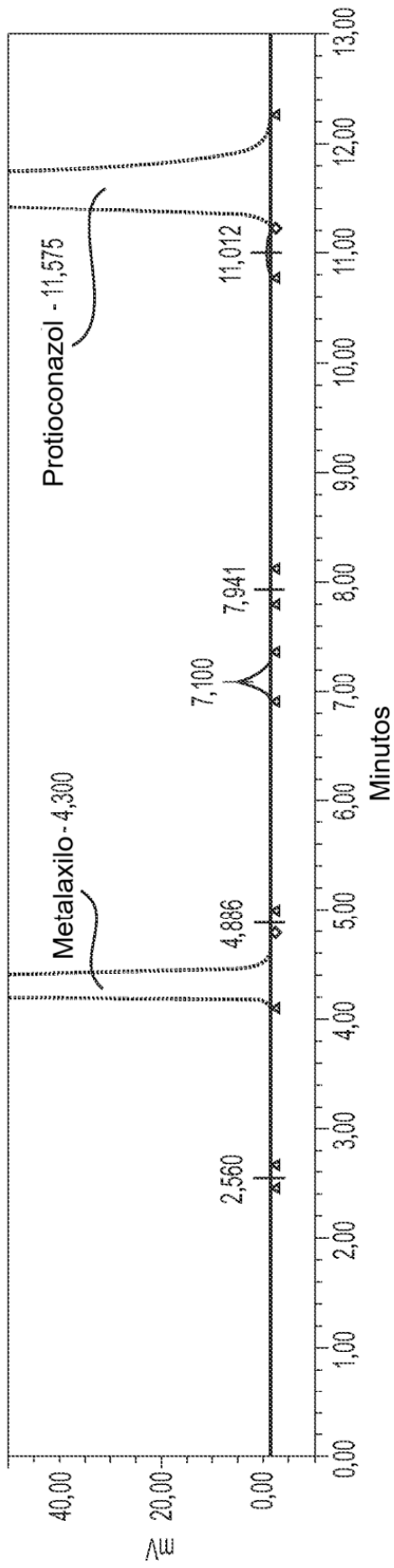


FIG. 9A

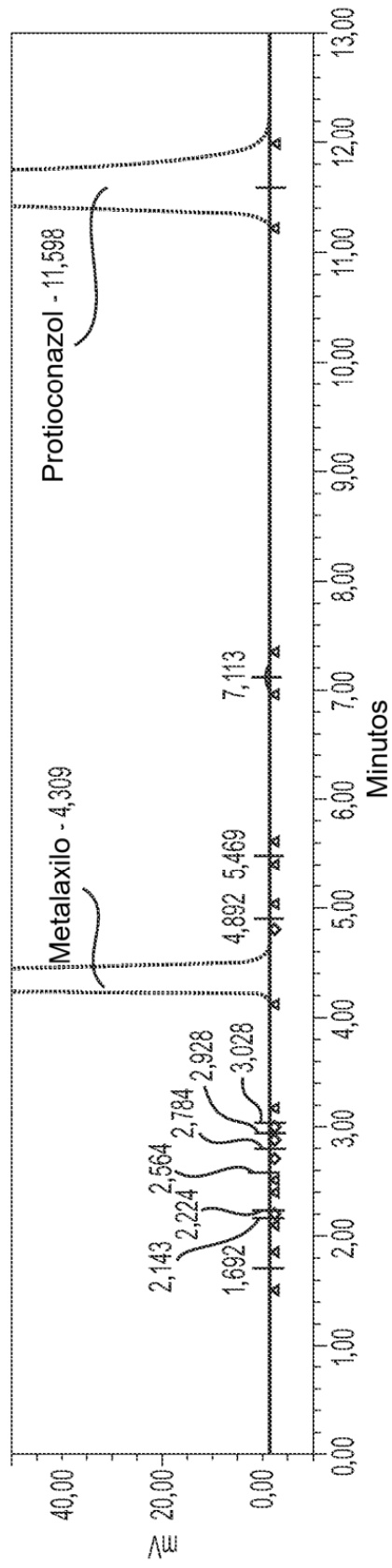


FIG. 9B

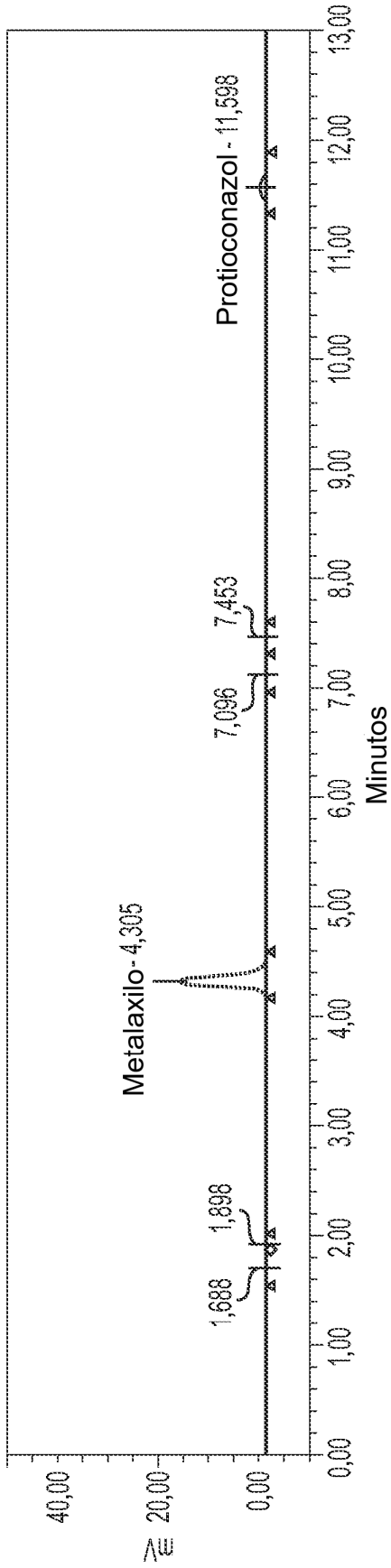


FIG. 10A

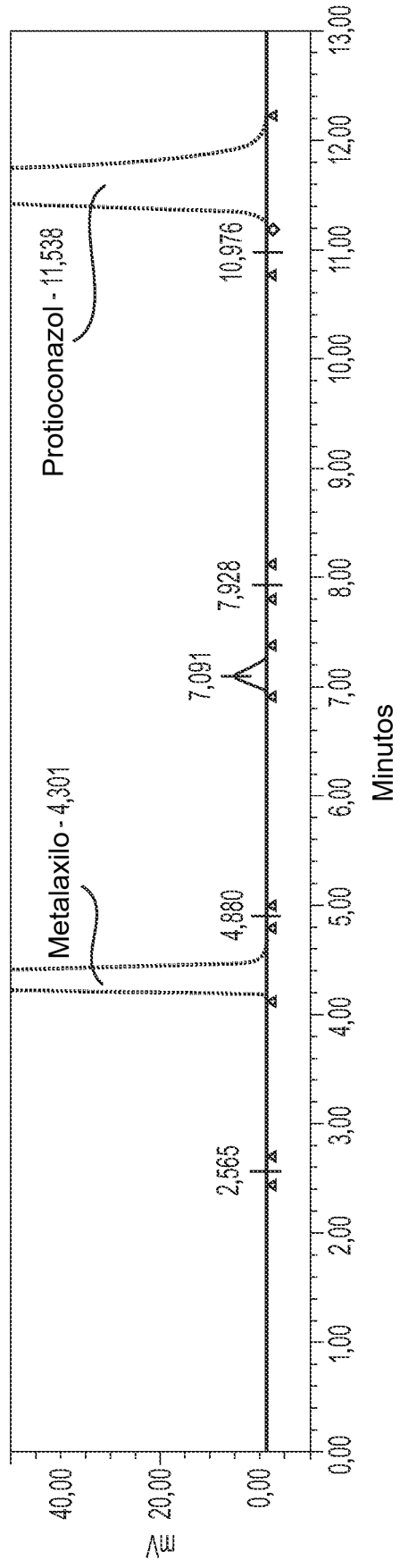


FIG. 10B

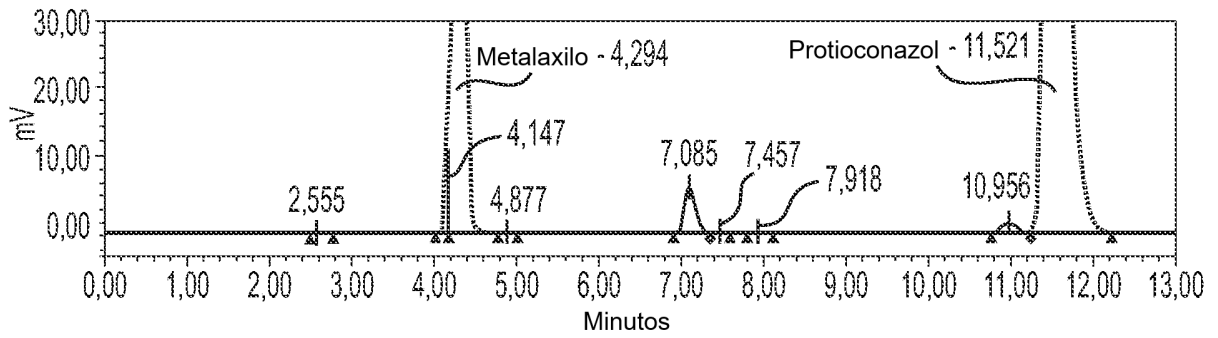


FIG. 11A

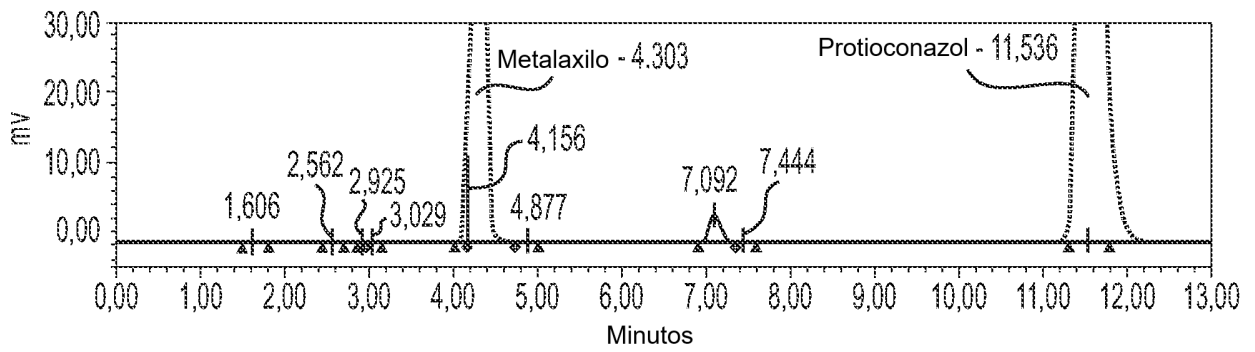


FIG. 11B

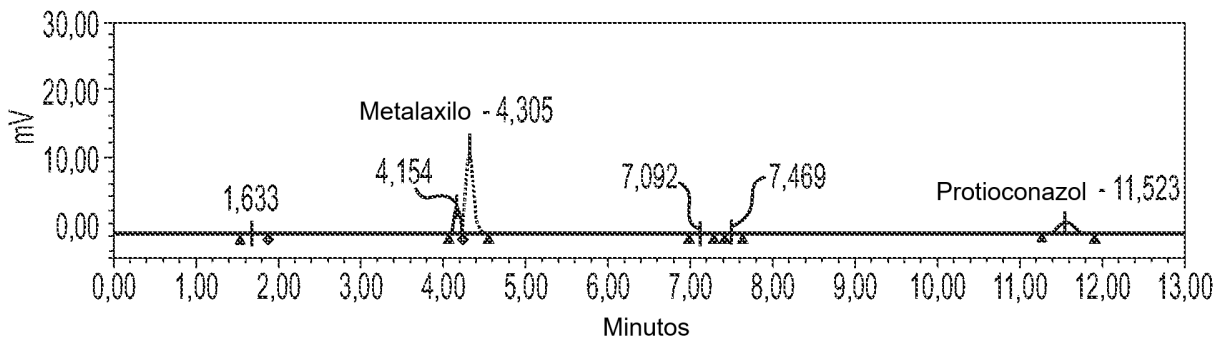


FIG. 11C