

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 645 851**

51 Int. Cl.:

A01N 25/04 (2006.01)

A01N 25/14 (2006.01)

A01N 47/34 (2006.01)

A01P 7/04 (2006.01)

A01N 53/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **16.09.2007** **PCT/IL2007/001137**

87 Fecha y número de publicación internacional: **20.03.2008** **WO08032328**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.09.2007** **E 07805596 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.08.2017** **EP 2061311**

54 Título: **Nanopartículas de pesticidas obtenidas a partir de microemulsiones y nanoemulsiones**

30 Prioridad:

14.09.2006 US 844366 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
11.12.2017

73 Titular/es:

**YISSUM RESEARCH DEVELOPMENT COMPANY
OF THE HEBREW UNIVERSITY OF JERUSALEM
(100.0%)
Hi-Tech Park, Edmond J. Safra Campus, Givat-
Ram, P.O. Box 39135
Jerusalem 91390, IL**

72 Inventor/es:

**MAGDASSI, SHLOMO;
DAYAN, BENNY y
LEVI-RUSO, GANIT**

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 645 851 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).

Nanopartículas de pesticidas obtenidas a partir de microemulsiones y nanoemulsiones**Descripción****5 CAMPO DE LA INVENCION**

La presente invención se refiere a un proceso para preparar polvos redispersables y dispersiones acuosas que comprenden nanopartículas de un pesticida orgánico insoluble en agua a partir de microemulsiones y nanoemulsiones.

10

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

15

Muchos compuestos químicos son sustancialmente insolubles en agua. Hay diferentes enfoques para resolver el problema de la solubilidad de compuestos químicos poco solubles en agua. Estos incluyen enfoques de solubilización tradicionales que usan una combinación de solventes, surfactantes y co-solventes, varias técnicas de dispersión, así como técnicas de micronización, formación de complejos y administración liposomal.

20

25

La disolución de agentes activos en solventes es un enfoque que se usa tanto para la administración de pesticidas en cultivos de plantas como para la preparación de fármacos miscibles en agua para la administración in vivo. Este enfoque se vuelve problemático para pesticidas que, a diferencia de los agentes farmacéuticos usados en concentraciones bajas, requieren concentraciones relativamente altas de agente activo para control de plagas, y por lo tanto grandes cantidades de solventes para la disolución. Típicamente, los solventes usados no son medioambientalmente aceptables y plantean riesgos de salud y seguridad potenciales para los manipuladores. Además, el manipulador está expuesto a niveles tóxicos y/o irritantes de pesticidas mientras manipula los materiales durante la disolución. Por lo tanto, algunos métodos actuales de formulación agroquímica y administración son desventajosos, ya que son medioambientalmente "hostiles" y exponen a los manipuladores a niveles excesivos de pesticidas y solventes.

30

35

40

La tecnología actual para administrar agentes insolubles (como se describe en, por ejemplo, Las Patentes U.S. Nº 5.091.188; 5.091.187 y 4.725.442) implica o recubrir partículas de agentes activos pequeños con sustancias activas superficialmente o disolver el fármaco en un portador lipofílico adecuado y formar una emulsión estabilizada. Para muchos de estos procesos, las emulsiones son el punto de partida empleado para lograr un tamaño de partícula pequeña de agentes poco solubles en agua usando un solvente hidrófobo (por ejemplo aceite) y un mecanismo estabilizado dentro de un medio acuoso. Uno de los problemas de estas formulaciones es que ciertas partículas en suspensión tienden a crecer a lo largo del tiempo debido al fenómeno de "Maduración de Ostwald". Otro problema es que muchos agentes insolubles de interés no muestran solubilidad apreciable dentro de los sistemas de emulsión de aceite tradicionales. Una razón para esto es que la solubilidad no se define estrictamente por la polaridad, sino que también incluye de enlace de hidrógeno, interacciones dipolo-dipolo, estabilización iónica e interacciones átomo a átomo.

45

Otro enfoque dirigido a la administración y liberación de compuestos químicos poco solubles incluye su formulación como partículas de tamaño nanométrico (nanopartículas). Las nanopartículas de compuestos orgánicos pueden producirse a través del uso de microemulsiones, que comprende o microemulsiones "inversas" de agua en aceite, o microemulsiones de aceite en agua. Las nanopartículas preparadas a partir de microemulsiones de agua en aceite se han divulgado con respecto a cada uno de colesterol, Rhovanil y Rhodiarome (Debuigne et al. Langmuir 2000, 16(20), 7605-7611), y de nimesulida (Debuigne et al. J. Pharm Belg. 2000 55(2), 59-60).

50

55

Las nanopartículas preparadas por métodos que comprenden difusión de solventes (no evaporación de solventes) a partir de microemulsiones de aceite en agua se han descrito con respecto a la griseofulvina, un fármaco antifúngico Trotta M., et al. Int. J. Pharm. 2003, 245, 235-242). También pueden obtenerse nanopartículas de látex por polimerización (no evaporación de solventes) en microemulsiones de aceite en agua (Ozer et al. J. App. Poly. Sci. 2000, 78(3), 569-575). Pueden prepararse microesferas de lípidos sólidas por solidificación (no evaporación de solventes) a partir de microemulsiones de aceite en agua (Patente U.S. Nº 5.250.236). Pueden producirse nanopartículas de pigmentos a partir de microemulsiones de aceite en agua en procesos de impresión por chorro de tinta por la evaporación del solvente volátil sobre una superficie del sustrato (Magdassi y Ben Moshe Langmuir 2003, 19(3), 939-942).

60

Las nanopartículas obtenidas usando emulsiones (no microemulsiones) y técnicas de evaporación de solventes se han descrito con respecto a derivados de celulosa y ácido poliláctico (Desgouilles et al. Langmuir 2003, 19, 9504-9510); y policarpina encapsulada dentro de polímero de poli(láctida-co-glicolida) (Yoncheva et al. J. Microencapsul. 2003, 20(4), 449-458).

65

La WO 2005/072709 divulga un sistema de administración de fármacos que comprende nanopartículas de un fármaco poco soluble en agua dispersado en una perla hidrófila polimérica, y un método para producir el sistema de administración de fármacos. El método divulgado comprende mezclar una emulsión submicrométrica de aceite en

agua que comprende un fármaco poco soluble en agua, con un polímero que forma perlas solubles en agua; proporcionar condiciones que permitan la formación de perlas; opcionalmente evaporar el solvente orgánico volátil y agua usados en pasos anteriores, y de este modo obtener perlas secas que contienen nanopartículas dispersadas del fármaco poco soluble en agua.

La WO 2005/102507 describe un proceso para preparar nanopartículas a partir de nanoemulsiones de aceite en agua, en el que la nanoemulsión se prepara por inversión de fases, o técnicas de inversión de temperatura.

La WO 2005/020933 se refiere a un proceso para la preparación de nanopartículas poliméricas con moléculas objetivo enlazadas en la superficie de las partículas y que tienen tamaños de hasta 1000nm, preferiblemente de 1nm a 400nm, más preferiblemente de 1nm a 200nm que se dispersan homogéneamente en solución acuosa. Las nanopartículas poliméricas se preparan usando técnica de polimerización de emulsiones.

La WO 01/88046 describe un proceso para modelar nanopartículas orgánicas por impresión con chorro de tinta de microemulsiones.

La Patente U.S. Nº 5.091.188 divulga formulaciones inyectables de fármacos insolubles en agua como suspensiones acuosas de microcristales recubiertos con fosfolípidos, en las que el fármaco se reduce a dimensiones de 50 nm a 10 µm por sonicación u otros procesos de alta cizalladura en presencia de un fosfolípido u otro lípido anfipático formador de membranas.

La Patente U.S. Nº 4.725.442 divulga la preparación por sonicación de microgotitas de fármacos insolubles en agua recubiertos con fosfolípidos, en el que las microgotitas son de aproximadamente 200 Angstroms a hasta una micra de diámetro.

La Patente U.S. Nº 5.879.715 se refiere a un proceso para la producción de nanopartículas inorgánicas precipitando las nanopartículas inorgánicas por un agente precipitante a partir de microemulsiones con una fase continua y no continua y concentrando las nanopartículas precipitadas empleando una membrana de ultra filtración.

La Patente U.S. Nº 5.874.029 describe la producción de micropartículas y nanopartículas en donde un fluido comprimido y una solución que incluye un solvente y un soluto se introducen en una boquilla para producir una mezcla. La mezcla se pasa después fuera de la boquilla para producir una pulverización de gotitas atomizadas. Las gotitas atomizadas se ponen en contacto con un antisolvente supercrítico para provocar el agotamiento del solvente en las gotitas de tal manera que las partículas se producen a partir del soluto. Preferiblemente, estas partículas tienen un diámetro medio de 0,6 µm o menos. Este proceso se basa en un proceso de vaporización tipo pulverización.

La solicitud de Patente US Nº 2005/0170004 se refiere a nanopartículas que comprenden una cera orgánica y un surfactante, en donde un péptido, polisacárido o glicoproteína se une electrostáticamente a la nanopartícula. Hsu et al. (AAPS Pharm Sci Tech 2003, 4(3), E32) se refiere a nanopartículas de coenzima Q10 encapsulado en formas de suspensión liofilizadas y acuosas, y su producción a partir de microemulsiones.

La preparación de polvos redispersables en agua y polvos poliméricos humectables en agua también se ha divulgado. Las Patentes U.S. Nº 5.472.706 y 5.750.142 divulgan una composición liofilizada que comprende partículas submicrométricas y un crioprotector de compuesto amino, y un método para hacer una composición liofilizada, en el que el método implica el uso de una emulsión de aceite en agua submicrométrica que comprende un crioprotector de compuesto amino. La Patente Europea Nº 211257 se refiere a composiciones de emulsiones liofilizadas que comprenden carbohidratos que se pretenden para la administración parenteral de fármacos hidrófobos.

La Patente U.S. Nº 6.835.396 divulga un proceso para preparar partículas submicrométricas de un compuesto farmacológicamente activo formando una dispersión bruta en un solvente miscible en agua y un surfactante, sometiendo la dispersión bruta a sonicación para formar una dispersión fina, congelando la dispersión fina, y liofilizando la dispersión congelada para obtener partículas que tienen un diámetro menor de 500 nm.

La Patente U.S. Nº 6.872.773 divulga la preparación de un polvo por secado por pulverización de una dispersión acuosa de partículas de polímeros. La Patente U.S. Nº 6.841.613 divulga gránulos re-dispersables en agua que se pueden obtener secando una emulsión obtenida por polimerización. Otros procesos de formación de polvos comprenden un paso de polimerización, como el divulgado por ejemplo en la Patente U.S. Nº 6.841.595 referente a la preparación de dispersiones acuosas protectoras estabilizadas por coloides, libres de emulsionantes basadas en la menos dos monómeros y la Patente U.S. Nº 6.770.722 referente a la preparación de polímeros protectores estabilizados por coloides por polimerización en emulsión continua.

Como se ha indicado anteriormente, el estado de la técnica de formulaciones de nanopartículas destinadas a la administración de compuestos orgánicos insolubles en agua comprende encapsular materiales y/o ingredientes

especiales y técnicas requeridas para mantener el material final en forma de polvo o dispersa. Tales formulaciones y métodos sufren de tiempo de producción y costos aumentados, y procesos de aprobación regulatorios más complicados.

5 La Solicitud de Patente U.S. N° 2006/0063676 se refiere a una microemulsión de aceite en agua acuosa estable transparente de un agroquímico y un agente activo superficial como un emulsionante, en el que el 50% de las gotitas de la microemulsión tienen un tamaño en el intervalo de 100 a 300 nm.

10 Dowler et al. (J. Agric. Food Chem. 1999, 47, 2908-2913) se refieren al uso de emulsificación usando el solvente diclorometano y el polímero etilcelulosa para la preparación de microcápsulas para la preparación de formulación de liberación controlada de los herbicidas alaclor y metolaclor. El solvente se eliminó permitiendo que evaporase a atmósfera ambiente. Perez-Martinez et al. (Pest Manag Sci 2001, 57:688-694) divulgan el mismo método para la preparación de microcápsulas de liberación controlada del pesticida norfluazon.

15 La US 2006/0165742 divulga un proceso para producir formulación de sustancia activa pulverulenta que comprende: a) suspender al menos una sustancia activa en agua; b) calentar la suspensión resultante hasta que los componentes sólidos que comprende se derritan; c) homogeneizar la dispersión y después enfriarla rápidamente a una temperatura por debajo del punto de solidificación de los componentes dispersados; y d) añadir una solución acuosa de alcohol polivinílico, solo o en una mezcla con otros materiales de recubrimiento, y someter la suspensión
20 resultante a secado por pulverización para obtener una sustancia activa pulverulenta recubierta con alcohol polivinílico

25 La US2008/0138370 (contrapartida de la WO2006/000671) divulga una formulación sólida que permite la formación de nanopartículas de un producto fitosanitario durante la dispersión en agua. El único ejemplo presenta un procedimiento para preparar nanopartículas de tebuconazol que comprende los pasos de: a) preparar una emulsión de aceite en agua añadiendo una solución que comprende tebuconazol y genagene 4166 (una dimetilamida del ácido graso C8/C10) en una solución acuosa; y b) someter la emulsión del paso (a) a un paso de secado.

30 La WO 2005/087002 divulga un proceso para la preparación de una dispersión acuosa pesticida que comprende los pasos de: a) disolver un ingrediente activo pesticida en un solvente orgánico miscible en agua para obtener una solución pesticida; y b) mezclar la solución pesticida con agua en presencia de agentes activos superficiales para formar una dispersión pesticida acuosa.

35 La WO 2007/048730 divulga una dispersión acuosa que comprende la formulación de nanopartículas de agentes protectores de cultivos, preparada por un proceso que comprende: a) preparar una solución del agente de protector de cultivos en un solvente orgánico miscible en agua; b) mezclar la solución obtenida en el paso (a) con un polímero de núcleo o una solución del polímero de núcleo; c) poner en contacto la mezcla resultante de (b) con una solución acuosa que comprende componentes de una matriz de recubrimiento; y d) eliminar el solvente orgánico.

40 La WO 2008/006712 divulga un proceso para hacer nano-dispersiones contra-solubles de materiales a lo sumo poco solubles en un material portador soluble que comprende los pasos de: (i) proporcionar una mezcla de única fase de: a) un solvente o una mezcla de solventes miscibles, b) al menos un material portador soluble en el solvente a), dicho material portador siendo también contra-soluble para material de carga útil c) y sólido a temperatura ambiente, c) al menos uno material de carga útil que es soluble en el solvente (a), y (ii) secar la mezcla
45 para eliminar el solvente (a) y de este modo obtener el material portador (b) en forma sólida con carga útil (c) dispersada en el mismo como nanopartículas.

50 Sigue habiendo una necesidad no satisfecha de formulaciones de nanopartículas de compuestos pesticidas insolubles en agua que pueden producirse por técnicas simples y económicas.

SUMARIO DE LA INVENCIÓN

55 La presente invención proporciona procesos para preparar polvos redispersables y dispersiones acuosas que comprenden nanopartículas de pesticida orgánica insoluble en agua. La invención se basa, en parte, en el descubrimiento inesperado de que una formulación de polvo redispersable o una dispersión acuosa, que comprende porcentajes altos de peso de un pesticida insoluble en agua en la forma de nanopartículas, puede prepararse a partir de una microemulsión o nanoemulsión de aceite en agua que contiene un solvente orgánico volátil no halogenado, insoluble en agua, del que se ha eliminado el solvente orgánico y/o el agua. La eliminación simultánea del agua y los solventes orgánicos, por ejemplo por secado por pulverización, lleva a la inmediata conversión del pesticida orgánico
60 disuelto en nanopartículas sólidas. Estas nanopartículas muestran propiedades sorprendentes en vista de sus propiedades de disolución, grado de no-cristalinidad y actividad biológica. La invención puede aplicarse a nanopartículas de cualquier agroquímico y pesticida insoluble en agua, por ejemplo lambda-cihalotrina y novaluron (Rimon®). El proceso de la invención implica formar inicialmente una emulsión de aceite en agua, que puede ser una microemulsión o una nanoemulsión, y eliminar el solvente. La emulsión de aceite en agua se forma disolviendo
65 el compuesto orgánico poco soluble en agua en un solvente orgánico no halogenado con o sin un polímero hidrófobo

como el constructor de la estructura de partículas, y añadir un solvente acuoso. Puede usarse homogenización a alta presión u otra técnica de alta cizalladura, resultando en una nanoemulsión que tiene un tamaño de gotita de aproximadamente 300 nm o menos. En otra realización, sin embargo, se forma espontáneamente una microemulsión termodinámicamente estable que tiene un tamaño de gotita de aproximadamente 30 nm o menos sin el uso de homogenización a alta presión o técnicas de alta cizalladura. Independientemente del tipo de emulsión formada, esto se sigue por un proceso de evaporación del solvente que resulta en un polvo liofilizado que es redispersable en un medio acuoso. Las nanopartículas de pesticida orgánico insoluble en agua formado a partir de la nanoemulsión tienen un diámetro de 5 a 300 nm, en donde el diámetro de las nanopartículas se determina por la distribución de volumen o por la distribución de número usando un instrumento de dispersión de la luz dinámico, y en donde las nanopartículas están una forma particulada.

Ventajosamente, el polvo redispersable proporciona un producto que tiene una vida útil larga, con propiedades de disolución mejoradas, que si se desea, puede convertirse en una dispersión acuosa, por ejemplo, inmediatamente antes del uso. La solubilidad óptima de un pesticida es a menudo crítica para su aplicación y distribución efectivas en cultivos. Además, se contempla que formular pesticidas en nanopartículas puede incluir el beneficio de reducir la exposición al proceso y a la aplicación de campo.

Las formulaciones de nanopartículas divulgadas comprenden ventajosamente un alto porcentaje por peso del pesticida orgánico insoluble en agua en forma particulada.

Como se usa en la presente, el término "forma particulada" significa partículas no agregadas individuales, excluyendo, por ejemplo, nanopartículas dispersadas en una matriz como una perla polimérica.

Constituyentes adicionales del polvo redispersable como polímeros, (preferiblemente polímeros no reticulados) y ayudantes de redispersión están presentes en el polvo como entidades separadas y no como parte de las partículas del pesticida orgánico insoluble en agua. Sin desear estar limitado a ningún mecanismo o teoría particular, se cree que el papel de los polímeros es mejorar la estabilidad de las nanopartículas, permitir el control de la tasa de disolución, evitar la cristalización, y además, en el caso de polímero soluble en agua, ayudar al proceso de re-dispersión. Los polímeros adecuados incluyen, pero no están limitados a, ácido poliláctico, acetato de celulosa, metilcelulosa, etilcelulosa, hidroxilpropilmetilcelulosa, poli (ácido láctico-co-glicólico), ftalato de hidroxilpropilcelulosa y mezclas de los mismos. Alternativamente, el polímero puede ser un polímero soluble en agua como polivinilpirrolidona (PVP), alcohol polivinílico, carboximetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, polietilenglicol, y mezclas de los mismos. Alternativamente, el polímero puede ser un polímero no reticulado. El ayudante de re-dispersión se selecciona del grupo consistente de un agente humectante, un disgregante, un polímero soluble en agua, partículas de sílice coloidales, azúcares, manitol y mezclas de los mismos. Un polímero actualmente preferido es la etilcelulosa.

Las nanopartículas pueden comprender al menos aproximadamente el 80% por peso, más preferiblemente el 85%, todavía más preferiblemente el 90%, y todavía más preferiblemente el 95% por peso del pesticida orgánico insoluble en agua. Las nanopartículas pueden comprender al menos aproximadamente el 5-80% del polvo redispersable, o si se usa homogeneización a alta presión, las nanopartículas pueden comprender típicamente de alrededor del 5% a alrededor del 95% o más del polvo redispersable. La solubilidad del pesticida orgánico insoluble en agua puede ser al menos aproximadamente 10 veces mayor que la solubilidad del pesticida orgánico insoluble en agua en forma no procesada.

En una realización, las nanopartículas tienen un diámetro de aproximadamente 300 nm o menos, por ejemplo aproximadamente 200 nm o menos. Dichas nanopartículas se forman típicamente a partir de nanoemulsiones, que están a su vez formadas mezclando una fase orgánica que contiene el pesticida orgánico insoluble en agua y opcionalmente un polímero con un medio acuoso, usando homogenización a alta presión o técnicas de alta cizalladura (por ejemplo, ultra-sonicación). En otra realización, sin embargo, las nanopartículas tienen un diámetro de aproximadamente 30 nm o menos, por ejemplo de aproximadamente 5 a aproximadamente 30 nm. Dichas nanopartículas están formadas típicamente a partir de microemulsiones termodinámicamente estables, que se forman a su vez espontáneamente mezclando una fase orgánica que contiene el pesticida orgánico insoluble en agua con un medio acuoso sin el uso de homogenización a alta presión o técnicas de alta cizalladura.

En una realización, el pesticida orgánico insoluble en agua se selecciona de un insecticida, un herbicida, un fungicida, un acaricida, un algicida, un agente antimicrobiano, un biopesticida, un biocida, un desinfectante, un fumigante, un regulador del crecimiento de insectos, un regulador del crecimiento de plantas, un miticida, un pesticida microbiano, un molusquicida, un nematocida, un ovicida, una feromona, un repelente, un rodenticida, un defoliante, un desecante y mezclas de los mismos. Un pesticida actualmente preferido es el novaluron (Rimon®). Otro pesticida actualmente preferido es lambda cihalotrina.

En otra realización el insecticida se selecciona del grupo consistente de benzoil ureas como novalurón, lufenurón, clorfluazurón, flufenoxurón, hexaflumurón, noviflumurón, teflubenzurón, triflumurón y diflubenzurón; carbamatos; piretroides como cihalotrina e isómeros y mezclas de isómeros de los mismos, lambda-cihalotrina,

deltametrina, tau-fluvalinato, ciflutrina, beta-ciflutrina, teflutrina y bifentrina; organofosfatos como azinfos-metilo, clorpirifós, diazinón, endosulfán, metidation; neonicotinoides y fenilpirazoles como imidacloprid, acetamiprid, tiacloprid, dinotefurano, tiametoxam y fipronil.

En otra realización, el compuesto fungicidamente activo se selecciona del grupo consistente de conazoles como epoxiconazol, hexaconazol, propiconazol, procloraz, imazalil, triadimenol, difenoconazol, miclobutanilo, protioconazol, triticonazol y tebuconazol; morfolinas como dimetomorfo, fenpropidina y fenpropimorfo; estrobilurinas como azoxistrobina, kresoxim-metilo y análogos; ftalonitrilos como clorotalonil; y mancozeb; fluazinam; y pirimidinas como bupirimato.

En otra realización, el herbicida se selecciona del grupo que consiste de derivados de ariloxifenoxi, arilureas, ácidos arilcarboxílicos, derivados de ácido ariloxalcanoico como clodinafop-propargilo y análogos de los mismos, fenoxaprop-p-etilo y análogos de los mismos, propaquizafop, quizalafop y análogos de los mismos, dintroanilinas como pendimetalina y trifluralina; éteres de difenilo como oxifluorfen, imidazolinonas, sulfonilureas como clorsulfuron, nicosulfuron, rimsulfuron, tribenuron-metilo, sulfonamidas, triazinas y triazinonas como metamitron.

En otra realización, el pesticida orgánico insoluble en agua es una forma amorfa o una forma parcialmente amorfa.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un proceso para preparar un polvo redispersable que comprende nanopartículas de un pesticida orgánico insoluble en agua, el proceso comprendiendo los pasos de: (i) preparar una emulsión de aceite en agua que comprende un pesticida orgánico insoluble en agua, un solvente orgánico no halogenado inmiscible en agua volátil, agua, y al menos un surfactante en el que la emulsión es una microemulsión que tiene un tamaño de gotita de menos de 30 nm y que se forma espontáneamente; o en el que la emulsión es una nanoemulsión que tiene un tamaño de gotita de menos de 300 nm formado combinando un pesticida orgánico insoluble en agua, un solvente orgánico no halogenado inmiscible en agua volátil, agua, y al menos un surfactante usando homogeneizador a alta presión o instrumento de cizalladura alta; y (ii) eliminar el solvente orgánico no halogenado inmiscible en agua volátil y el agua para formar el polvo redispersable que comprende las nanopartículas que tienen un diámetro de 5 a 300 nm, en el que el diámetro de las nanopartículas se determina por la distribución de volumen o por la distribución de número usando un instrumento de dispersión de luz dinámico, y en el que las nanopartículas están en una forma particulada. En una realización, el paso de preparar la emulsión de aceite en agua comprende: (i) disolver el pesticida orgánico insoluble en agua en el solvente orgánico no halogenado inmiscible en agua volátil para formar una fase orgánica; y (ii) mezclar la fase orgánica con agua y un surfactante para formar la emulsión de aceite en agua. En una realización actualmente preferida, el paso de preparar la nanoemulsión incluye el uso de un homogeneizador a alta presión o un instrumento de cizalladura alta, resultando en una nanoemulsión que tiene un tamaño de gotita de menos de aproximadamente 300 nm. Las nanopartículas obtenidas a partir de dicha nanoemulsión tienen un diámetro de menos de aproximadamente 300 nm. En otra realización, sin embargo, la microemulsión se forma espontáneamente, resultando en una microemulsión termodinámicamente estable que tiene un tamaño de gotita de menos de aproximadamente 30 nm. Las nanopartículas obtenidas de dicha microemulsión tienen un diámetro de menos de aproximadamente 30 nm.

En otra realización, el solvente orgánico no halogenado inmiscible en agua volátil y el agua se eliminan secando por pulverización o liofilización. En otra realización, el polvo redispersable se re-dispersa adicionalmente en agua para formar una dispersión acuosa de nanopartículas.

En otra realización, el solvente orgánico no halogenado inmiscible en agua se selecciona del grupo consistente de acetato de n-butilo, acetato de sec-butilo, acetato de isobutilo, acetato de propilo, tolueno, xilenos, R(+)-limoneno, hexano, pentano, heptano y mezclas de los mismos. El pesticida orgánico insoluble en agua puede estar presente en una cantidad de aproximadamente del 0,1 al 20% por peso, y el solvente orgánico no halogenado inmiscible en agua puede estar presente en una cantidad de aproximadamente el 0,5 a aproximadamente el 50% por peso. El co-solvente puede estar presente del 0 a aproximadamente el 30% y el agua puede estar presente en una cantidad de aproximadamente el 20 a aproximadamente el 85% por peso, en base al peso total de la microemulsión. El solvente orgánico inmiscible en agua volátil y el agua puede eliminarse simultáneamente.

En otra realización, la microemulsión comprende además al menos un polímero. Sin desear estar atado por ningún mecanismo o teoría particular, se contempla que el polímero funciona en las partículas como una matriz que mantiene el agente activo en la forma de partícula. En una realización, el polímero es un polímero insoluble en agua seleccionado de ácido poliláctico, acetato de celulosa, metilcelulosa, etilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, poli(ácido láctico-co-glicólico), ftalato de hidroxipropilcelulosa, y mezclas de los mismos. En otra realización, el polímero es un polímero soluble en agua seleccionado del grupo consistente de polivinilpirrolidona (PVP), alcohol polivinílico, carboximetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, polietilenglicol, goma arábiga y mezclas de los mismos. En otra realización, el polímero es un polímero no reticulado. El polímero puede estar presente en una cantidad de aproximadamente el 0,01 a aproximadamente el 10% por peso en base al peso total de la microemulsión. Un polímero actualmente preferido es etilcelulosa.

En otra realización, la microemulsión comprende además un ayudante de re-dispersión seleccionado del grupo consistente de un agente humectante, un disgregante, un polímero soluble en agua, partículas de sílice coloidal, azúcares, manitol y mezclas de los mismos.

En otra realización, la microemulsión comprende además un co-solvente. Ejemplos de un co-solvente incluyen, pero no están limitados a, etanol, 1-propanol, 2-propanol, n-pentanol, n-butanol, acetato de etilo, tetrahidrofurano, propilenglicol, formamida, glicerol, polietilenglicol y mezclas de los mismos. El co-solvente puede estar presente en una cantidad de aproximadamente el 5 a aproximadamente el 30% por peso en base al peso total de la microemulsión.

La dispersión es estabilizada por un surfactante o una mezcla de surfactantes, que muestran una capacidad única para evitar la formación de cristales, y agregados, evitando algunos de los mecanismos de inestabilidad bien conocidos. En una realización, el surfactante se selecciona del grupo que consiste de un surfactante catiónico, un surfactante aniónico, un surfactante anfótero, un surfactante no iónico y mezclas de los mismos. En realizaciones específicas, el surfactante aniónico se selecciona del grupo que consiste de un alquil benceno sulfonato (por ejemplo, alquil naftaleno sulfonato sódico), dodecil sulfato de sodio, sulfosuccinato de sodio, lauril sulfato de sodio, alquil naftaleno sulfonato condensado de sal sódica, estearato de sodio y mezclas de los mismos; el surfactante no iónico se selecciona del grupo consistente de un éster de sorbitán etoxilado, un éster de sorbitán, un surfactante de organosilicona, un éster de poliglicerol, un éster de sacarosa, un poloxámero, un alquilpoliglucósido, heptametiltrisiloxanos modificados con poli-alquilenóxido, y metiletiléter de aliloxipolietilenglicol y mezclas de los mismos; el surfactante anfotérico es lecitina; y el surfactante catiónico se selecciona del grupo consistente de bromuro de cetil trimetil amonio, cloruro de cetil trimetil amonio, y mezclas de los mismos. El surfactante puede estar presente en una cantidad de aproximadamente el 5 a aproximadamente el 35% por peso en base al peso total de la microemulsión. Un surfactante actualmente preferida es Morwet® (n-butil naftaleno sulfonato sódico). Otro surfactante actualmente preferido es Silwet® L-77 (un surfactante de organosilicona que comprende una mezcla de heptametiltrisiloxano modificado con polialquilenóxido y metiléter de aliloxipolietilenglicol).

En otra realización, el pesticida orgánico insoluble en agua es una forma amorfa o una forma parcialmente amorfa. En otra realización, el proceso comprende además el paso de cristalizar las nanopartículas, proporcionando de este modo nanopartículas orgánicas cristalinas. Por ejemplo, las nanopartículas pueden cristalizarse por envejecimiento.

Realizaciones adicionales y el alcance completo de aplicabilidad de la presente invención serán evidentes de la descripción detallada dada en lo sucesivo. Sin embargo, debe entenderse que la descripción detallada y ejemplos específicos, aunque indican realizaciones preferidas de la invención, se dan solamente a modo de ilustración.

BREVE DESCRIPCION DE LAS FIGURAS

Figura 1: muestra el análisis de dispersión de luz de partículas de lambda-cihalotrina.

DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a la preparación de pesticida y otras nanopartículas agroquímicas. Los métodos de la presente invención son útiles para la preparación de pesticidas insolubles en agua o un polvo redispersable capaz de redispersar nanopartículas en agua. La dispersión acuosa contiene el pesticida insoluble en agua, y aditivos como polímeros, surfactantes y agentes humectantes para mantener su tamaño, estructura y actividad biológica. Tras redispersar el polvo, se dispersará en nanopartículas del agroquímico por agitación manual suave sin la necesidad de aplicar energía mecánica. Por consiguiente, en la proporción de polvo a agua apropiada, las partículas que componen el polvo recuperarán su tamaño y concentración original.

Hay un número cada vez mayor de agentes activos que se están formulando que son insolubles en soluciones acuosas. La mayoría de ellos son activos farmacéuticamente, para ser administrados a concentraciones muy bajas para administración in vivo. Los agroquímicos son otra familia de agentes activos que encuentran problemas similares durante su formulación en producto accesible para la aplicación: la mayoría son insolubles en agua, forzando el uso de solventes no medioambientales para aplicarlos. Esfuerzos similares a los hechos para preparar fármacos inmiscibles en agua para la administración in vivo se aplican para administrar agroquímicos en la planta. Estos implican habitualmente disolver los agentes activos en solventes no medioambientales e insalubres. Además, algunos de los métodos actuales presentan un riesgo de seguridad potencial, exponiendo al operario a niveles de irritantes a tóxicos de los pesticidas, teniendo algunos efectos secundarios a largo plazo como efectos neurales. La formulación de agroquímicos en nanopartículas puede incluir el beneficio de reducir la exposición a en el proceso y en la aplicación de campo. Otra diferencia importante es que, a diferencia de los agentes farmacéuticos usados a concentraciones muy bajas, los agroquímicos requieren concentraciones relativamente altas necesarias para controlar las plagas.

En otra realización, el proceso de la invención se basa en los pasos siguientes: el primer paso es la formación de una emulsión (o/w aceite en agua), donde la fase orgánica contiene el pesticida y un polímero. Dicha emulsión es, en una realización, una nanoemulsión que tiene gotitas de aproximadamente 300 nm o menos, preparada usando homogeneización a alta presión u otros métodos de cizalladura alta (por ejemplo ultrasonificación). En otra realización, la emulsión es una microemulsión que tiene gotitas de aproximadamente 30 nm o menos, esta microemulsión es termodinámicamente estable, y se forma sin usar ninguna homogeneización de alta presión o técnicas de cizalladura alta. La eliminación del solvente por evaporación de solventes (HP/SE), forma una dispersión acuosa (libre de solventes) de nanopartículas que contienen el agente activo, preferiblemente agroquímico. Por liofilización o secado por pulverización, usando aditivos como agentes humectantes, se obtiene un polvo esponjoso. La presente invención supera varios problemas significativos en el estado de la técnica:

1. La presente invención utiliza solventes medioambientalmente respetuosos para reemplazar los solventes clorados actuales usados ampliamente en el método de "evaporación a alta presión/solvente". Por ejemplo, para disolver el novaluron, se ha descubierto que el acetato de isobutilo, que es apropiado para nuestro método, es decir, solubilidad de aguja baja y alta volatilidad, es capaz de disolver tanto el agroquímico como el polímero de etilcelulosa.

2. Los métodos de la invención permiten la carga de concentraciones extremadamente altas - hasta el 5% en peso del agente activo en la dispersión, o incluso el 45% en forma de polvo. A modo de comparación algunos procesos del estado de la técnica relativos a farmacéuticos se refieren a menos del 0,1% en peso del agente activo. De acuerdo con la presente invención, una dispersión acuosa de lambda-cihalotrina se estableció a una concentración del 5% en peso.

3. Las exposiciones de dispersiones del estado de la técnica son inherentemente inestables. Estas tienden a formar agregados, coalescencia y cristalizan. Por el contrario, las dispersiones preparadas por los métodos de la presente invención son estables, es decir, mantienen partículas nanométricas durante semanas.

4. El polímero usado en una realización preferida -etilcelulosa es un polímero medioambientalmente respetuoso. Otra ventaja de este polímero es que es menos costoso que los poliésteres grasos usados anteriormente. Además, se descubrió que la etilcelulosa también contribuía al mecanismo de estabilización.

5. La presente invención resulta en la formación de un polvo re-dispersable, que se re-dispersa fácilmente en nanopartículas tras la adición de agua, son usar medios mecánicos. Esto es una tremenda ventaja para el usuario, por ejemplo un granjero, que no tiene medios para aplicar medios sofisticados de agitación. La presente invención se basa en el descubrimiento de cómo seleccionar los materiales y cantidades correctas para establecer polvo estable con hasta el 45% en peso del agente activo. Por ejemplo, liofilizar la dispersión obtenida justo después de la evaporación produce copos en bruto incapaces de re-dispersarse cuando se introducen en agua. De nuevo, se hizo una selección cuidadosa de los agentes humectantes, todos aceptables en formulaciones agrícolas, para recuperar las nano dimensiones de la partícula. Por ejemplo, se añadió Morewet® a la dispersión acuosa con partículas en el tamaño de 180 nm, (antes de la liofilización). El polvo resultante mostro partículas de 300 nm como se midieron con malven zetasizer.

También se divulga un polvo redispersable seco que comprende nanopartículas de un pesticida orgánico insoluble en agua en el que las nanopartículas están en forma particulada. Un polvo redispersable proporciona un producto que tiene una vida útil larga y que posee propiedades de volumen y peso mínimos (en comparación a una forma líquida). Las nanopartículas tienen una tasa de disolución y mejor solubilidad que las micropartículas convencionales, y esto puede llevar a aplicabilidad y biodisponibilidad mejoradas, por ejemplo, para insecticidas y herbicidas poco solubles. Según sea necesario, un polvo redispersable puede convertirse en una dispersión acuosa tras el contacto con un medio acuoso como agua para proporcionar una formulación de pulverización de un pesticida. También se divulga una dispersión acuosa que comprende nanopartículas de un pesticida orgánico insoluble en agua, en el que las nanopartículas están una forma particulada. Dichos polvos redispersables y dispersiones acuosas pueden usarse para una variedad de pesticidas poco solubles en agua incluyendo, por ejemplo, insecticidas, herbicidas, fungicidas, acaricidas, reguladores del crecimiento, rodenticidas, defoliantes, repelentes y quimioesterilizantes. El uso de las formulaciones puede impactar positivamente en una caridad de características del pesticida referentes a la estabilidad química, seguridad, incompatibilidad, solubilidad, suspensión, formación de espuma, acumulación, evaporación, volatilización, fitotoxicidad, tensión superficial, tamaño de gotitas y cobertura. La invención se refiere a procesos para preparar tales polvos redispersables y dispersiones acuosas, en donde los procesos comprenden la preparación de una emulsión de aceite en agua (microemulsión o nanoemulsión) y la eliminación del solvente posterior.

Definiciones

El término "nanopartículas" como se usa en la presente describe partículas que tienen un diámetro medio de entre aproximadamente 1 nanómetro (nm) y aproximadamente 1000 nm. Las nanopartículas de una entidad o

compuesto molecular particular muestran propiedades físico-químicas que son significativamente diferentes de las de formas más grandes de la misma entidad o compuesto molecular. Preferiblemente, las nanopartículas tienen un diámetro de menos de aproximadamente 100 nm, más preferiblemente menos de 50 nm, e incluso más preferiblemente menos de aproximadamente 30 nm.

La solubilidad se define como la concentración del soluto en una solución saturada. La solubilidad de los compuestos varía de acuerdo con factores como la temperatura, el tipo de solvente, el pH de la solución, y la presión atmosférica. Además, el tamaño disminuido lleva a solubilidad y tasa de disolución aumentadas. Como se describe en un informe por Sasson et al. (en *Insecticide Design Using Advanced Technologies*, editada por: Isaac Ishaaya, Ralf Nauen and Rami Horowitz, Springer-Verlag, Heidelberg, Alemania), la reducción de tamaño de una partícula de fármaco, particularmente al nivel submicrométrico, lleva a la mejora simultánea de tanto la solubilidad de la saturación C_s como la tasa de disolución dC/dt . La solubilidad de la saturación aumenta con tamaño de partículas disminuido de acuerdo con la Ecuación de Ostwald-Freundlich, también conocida como la Ecuación de Gibbs-Thomson y la Ecuación de Kelvin (Ecuación 1):

Ecuación 1:

$$\frac{S(d)}{S_0} = \exp \frac{\gamma V_m}{RTd}$$

donde $S(d)$ es la solubilidad (mol/kg H_2O) de cristales con diámetro inscrito d (m) a temperatura T (°K); V_m es el volumen molar (m^3/mol), γ es la energía libre de superficie (tensión superficial) (mJ/m^2); R es la constante de gas (8314,5 $mJ/mol \cdot ^\circ K$); y S_0 es la solubilidad del material en bruto ($d \rightarrow \infty$). Con todos los factores mantenidos constantes la solubilidad aumenta con tamaño de partícula menor. Sin embargo para que la solubilidad $S(d)$ difiera significativamente de la solubilidad S_0 del material en bruto (es decir, la proporción $S(d)/S_0 \gg 1$) el término exponencial necesita ser mucho más pequeño de uno. Esto ocurre sólo con tamaño de partículas en el intervalo nanométrico.

Además, la tasa de disolución (dC/dt) es directamente proporcional al área superficial y al gradiente de concentración. Esto se determina por la Ecuación de Noyes-Whitney (Ecuación 2):

Ecuación 2:

$$\frac{dC}{dt} = \frac{DA(C_s - C_B)}{h}$$

donde C es la concentración (mol/litro), D es el coeficiente de difusión del fármaco, h es la capa límite de difusión, A es el área superficial efectiva, C_s es la solubilidad de saturación del fármaco (equivalente a S en la Ecuación 1) y C_B es la concentración en bruto del fármaco. Como tras la disminución de las partículas al intervalo nanométrico, tanto C_s como A aumentan, el efecto en la tasa de disolución es significativo.

La solubilidad de los compuestos se expresa como el número de mililitros de solvente en los que se puede disolver un gramo de soluto. Donde la solubilidad exacta de varios compuestos no puede determinarse con precisión los términos de calidad generales se usan para describir la solubilidad de un compuesto específico, típicamente con referencia a otros compuestos. La solubilidad puede también expresarse en términos de molaridad, porcentaje y molaridad. Típicamente, los compuestos definidos como insolubles en agua son los que requieren más de una parte de 1 ml de solvente por 10 mg de soluto (1% p/v).

El término "en forma particulada" como se usa en la presente denota entidades de partículas discretas, individuales, no agregadas compuestas de pesticida orgánico insoluble en agua, de tal manera que el pesticida orgánico insoluble en agua no está encerrado dentro, incorporado dentro, incrustado dentro, contenido dentro o asociado con cualquiera forma de encapsulación, perla, portador, matriz, o agente de administración similar.

El término "factor de disolución" como se usa en la presente describe la tasa de disolución relativa de un soluto en un solvente. en particular, el término describe el tiempo relativo requerido para disolver las proporciones específicas de un solvente y un soluto que se requieren para efectuar la disolución del soluto en el solvente. Además describe el aumento en la solubilidad máxima en comparación con la solubilidad máxima del material en bruto.

El término "emulsión" como se usa en la presente incluye tanto microemulsiones como nanoemulsiones, cada una de las cuales se define adicionalmente en la presente.

El término "microemulsión" como se usa en la presente incluye tanto microemulsiones de aceite en agua

como microemulsiones "inversas" que son microemulsiones de agua en aceite. Una microemulsión de aceite en agua es una dispersión de translúcida a transparente de una fase orgánica en una fase acuosa, que tiene un tamaño de diámetro de gotita en el intervalo nanométrico (1-50 nm). Es termodinámicamente estable y generalmente es espontáneamente autoemulsionante tras la mezcla de los surfactantes, cosurfactantes, solventes, cosolventes, material insoluble en agua y agua apropiados (ver por ejemplo, Friberg et al. (1987) *Microemulsions Structure and Dynamics*, CRC Press Inc., Boca Raton, Fla.). Por el contrario, las emulsiones de aceite en agua que tienen gotitas de diámetro mayor pueden ser termodinámicamente inestables y/o requerir fuerzas de cizalladura altas para inducir su formación. Una "microemulsión inversa" es una microemulsión de agua en aceite que es una dispersión de translúcida a transparente de una fase acuosa en una fase orgánica y también es termodinámicamente estable.

El término "nanoemulsión" como se usa en la presente incluye tanto nanoemulsiones de aceite en agua como nanoemulsiones "inversas" que son nanoemulsiones de agua en aceite. Una nanoemulsión de aceite en agua tiene típicamente un tamaño de diámetro de gotita de 300 nm o menos. Se forma típicamente usando homogeneización a alta presión o técnicas de cizalladura alta, por ejemplo, ultra-sonicación.

El término "pesticida" como se usa en la presente se refiere a un producto químico usado para la protección de plantas, cultivos o ganado frente a organismos no deseados ("plagas"). Un pesticida orgánico insoluble en agua se refiere a un pesticida orgánico que es insoluble o poco soluble en agua. Los pesticidas incluyen insecticidas, herbicidas, fungicidas, acaricidas, algicidas, agentes antimicrobianos, bioplaguicidas, biocidas, desinfectantes, fumigantes, reguladores del crecimiento de insectos, reguladores del crecimiento de plantas, miticidas, pesticidas microbianos, molusquicidas, nematocidas, ovicidas, feromonas, repelentes, rodenticidas, defoliantes, desecantes y mezclas de los mismos. Las plagas incluyen invertebrados como insectos, ácaros, babosas, caracoles, nematodos, platelmintos, milpiés, protozoos patógenos, malas hierbas, hongos, mohos, briofitas, líquenes, algas, levaduras, bacterias y virus, así como vertebrados como roedores, conejos y palomas. Los pesticidas incluyen además, pero no están limitados a pesticidas organofosforados, pesticidas carbamatos, insecticidas organoclorados y pesticidas piretroides. Otros ejemplos de pesticidas se divulgan en fuentes como *Recognition and Management of Pesticide Poisonings* (US Environmental Protection Agency).

Los insecticidas matan insectos y otros artrópodos. Los herbicidas matan malas hierbas y otra vegetación que crece en localizaciones no deseadas. Los fungicidas matan hongos, incluyendo plagas, mildius, mohos y royas. Los acaricidas (también denominados miticidas) matan ácaros en plantas. Los algicidas controlan algas en lagos, canales, piscinas, depósitos de agua y otros sitios. Los agentes antimicrobianos matan microorganismos incluyendo bacterias, virus, parásitos y protozoos. Los biopesticidas son tipos específicos de pesticidas derivados de materiales naturales como plantas, bacterias, y ciertos minerales. Los biocidas matan microorganismos. Los desinfectantes matan o inactivan microorganismos productores de enfermedades u objetos inanimados. Los fumigantes producen gas o vapor destinado a destruir plagas en edificios o suelos. Los reguladores de crecimiento de insectos interrumpen la muda, madurez del estado de pupa a adulto, u otros procesos de la vida de los insectos. Los reguladores de crecimiento de plantas son sustancias (excluyendo fertilizantes u otros nutrientes de plantas) que alteran el crecimiento, floración o tasa de reproducción esperados de las plantas. Los pesticidas microbianos son microorganismos que matan, inhiben o son más competitivos que las plagas, incluyendo insectos u otros microorganismos. Los molusquicidas matan caracoles y babosas. Los nematocidas matan nematodos (organismos similares a gusanos, microscópicos que se alimentan en las raíces de plantas). Los ovicidas matan huevos de insectos y ácaros. Las feromonas son bioquímicos usados para interrumpir el comportamiento de apareamiento de los insectos. Los repelentes repelen plagas, incluyendo insectos (como mosquitos) y pájaros. Los rodenticidas controlan ratones y otros roedores. Los defoliantes provocan que las hojas u otro follaje caiga de una planta, habitualmente para facilitar la cosecha. Los desecantes promueven el secado de tejidos vivos, como las partes superiores de las plantas. Los biopesticidas incluyen: (1) pesticidas microbianos; (2) Protectores Incorporados en las Plantas (PIP), y (3) pesticidas bioquímicos. Los pesticidas microbianos pueden controlar muchos tipos diferentes de plagas, aunque cada ingrediente activo separado es relativamente específico para su plaga(s) objetivo. Por ejemplo, hay hongos que controlan ciertas malas hierbas, y otros hongos pueden matar insectos específicos. Los pesticidas microbianos más ampliamente usados son subespecies y cepas de *Bacillus thuringiensis*, o Bt. Cada cepa de esta bacteria produce una mezcla diferente de proteínas, y mata específicamente uno o unas pocas especies relacionadas de larvas de insectos. Aunque algunos Bts controlan larvas de polillas encontradas en las plantas, otros Bts son específicos para larvas de moscas y moquitos. Las especies de insectos objetivos se determinan si el Bt particular produce una proteína que puede enlazar con un receptor intestinal larvario, provocando de este modo que las larvas de insectos se mueran de hambre. Los PIPs con sustancias pesticidas que producen las plantas a partir de material genético que se ha añadido a la planta. Por ejemplo, las plantas transformadas con el gen que codifica la proteína pesticida de Bt. Los pesticidas bioquímicos son sustancias de origen natural que controlan las plagas por mecanismos no tóxicos, por ejemplo, feromonas sexuales de insectos, que interfieren con el apareamiento, así como varios extractos de plantas perfumados que atraen plagas de insectos a trampas.

En otra realización, el insecticida se selecciona del grupo que consiste de ureas de benzoilo como novaluron, lufenuron, clorfluazuron, flufenoxuron, hexaflumuron, noviflumuron, teflubenzuron, triflumuron y diflubenzuron; carbamatos; piretroides como la cihalotrina e isómeros y mezclas de isómeros de los mismos, lambda-cihalotrina, deltametrina, tau-fluvalinato, ciflutrina, beta-ciflutrina, teflutrina y bifentrina; organofosfatos como

azinfos-metilo, clorpirifos, diazinon, endosulfan, metidation; neonicotinoides y fenilpirazoles como imidacloprid, acetamiprid, tiacloprid, dinotefuran, tiametoxam y fipronil;

En otra realización, el compuesto fungicidamente activo se selecciona del grupo consistente de conazoles como epoxiconazol, hexaconazol, propiconazol, procloraz, imazalil, triadimenol, difenoconazol, miclobutanil, protioconazol, triticonazol y tebuconazol; morfollinas como dimetomorf, fenpropidina y fenpropimorf; estrobilurinas como azoxistrobina, kresoxim-metilo y análogos; ftalonitrilos como clorotalonil; y mancozeb; fluazinam; y pirimidinas como bupirimato.

En otra realización, el herbicida se selecciona del grupo consistente de derivados de ariloxifenoxi, arilureas, ácidos arilcarboxílicos, derivados de ácidos ariloxialcanoicos como clodinafop-propargilo y análogos de los mismos, fenoxaprop-p-etilo y análogos de los mismos, propaquizafop, quizalafop y análogos de los mismos, dintroanilinas como pendimetalina y trifluralina; éteres de difenilo como oxifluorfenol, imidazolinonas, sulfonilureas como clorsulfurón, nicosulfurón, rimsulfurón, tribenurón-metilo, sulfonamidas, triazinas y triazinonas, como metamitrón.

Un insecticida actualmente preferido es lambda cihalotrina. Otro insecticida actualmente preferido es el novaluron (Rimon®).

La emulsión de aceite en agua es una dispersión o emulsión de gotitas de un solvente orgánico volátil, insoluble en agua en un medio acuoso, con las gotitas teniendo un núcleo de solvente rodeado por una película interfacial de al menos un surfactante. La función del surfactante es emulsificar el pesticida orgánico insoluble en agua, en donde el proceso de emulsificación denota la formación de gotitas dispersadas dentro de la fase acuosa. Las gotitas contienen pesticida insoluble en agua, orgánico disuelto, definido como el "material activo".

La presente invención proporciona un método para preparar un polvo redispersable que comprende nanopartículas de un pesticida orgánico insoluble en agua preparando una emulsión de aceite en agua, seguido por la eliminación de los componentes líquidos, es decir el solvente orgánico no halogenado inmiscible en agua volátil y el agua para formar el polvo redispersable. El compuesto orgánico insoluble en agua y el agua se eliminan preferiblemente simultáneamente, pero también pueden eliminarse secuencialmente, en cualquier orden. La microemulsión usada en este método comprende un pesticida orgánico insoluble en agua, un solvente orgánico no halogenado inmiscible en agua volátil, agua y al menos un surfactante. La microemulsión puede comprender además componentes adicionales, en particular, al menos un polímero, un ayudante de la re-dispersión o un co-solvente. Ventajosamente, el polvo redispersable puede dispersarse adicionalmente en un medio acuoso, por ejemplo, agua, para producir una dispersión acuosa.

En otra realización, la presente invención proporciona un método para preparar una dispersión acuosa que comprende nanopartículas de un pesticida orgánico insoluble en agua preparando una microemulsión o nanoemulsión de aceite en agua, seguido por la eliminación del solvente orgánico no halogenado inmiscible en agua volátil para formar una dispersión acuosa. Se añade preferiblemente un polímero a la microemulsión o nanoemulsión. Por lo tanto, de acuerdo con esta realización, la microemulsión comprende un pesticida orgánico insoluble en agua, un solvente orgánico no halogenado inmiscible en agua volátil, un polímero, agua, y al menos un surfactante. El segundo paso de este método implica la eliminación del solvente orgánico no halogenado inmiscible en agua volátil pero no del agua, por lo que permanece un medio acuoso. La microemulsión o nanoemulsión puede comprender adicionalmente un co-solvente.

Un adyuvante es una sustancia que mejora o modifica las características químicas y/o físicas de un pesticida, pero no tiene actividad pesticida por sí mismo. Dependiendo de su tipo, los adyuvantes pueden mejorar la actividad humectante, de esparcimiento, adherente, emulsificante, dispersante y biológica. Los adyuvantes incluyen agentes humectantes, concentrados de aceites para cultivos, esparcidores, adherentes, agentes de tamponamiento, agentes espumantes y anti-espumantes, agentes dispersantes y agentes de control de la acumulación.

El solvente orgánico no halogenado inmiscible en agua volátil descrito en la presente es uno que es efectivo para la disolución del pesticida orgánico insoluble en agua, y preferiblemente es uno que es respetuoso con el medioambiente. El estado de la técnica usa típicamente solventes halogenados que tienen, capacidad de disolución excepcional y una volatilidad adecuada requerida en la eliminación. Sin embargo, estos solventes, como el diclorometano y el cloroformo están desapareciendo progresivamente del uso industrial debido a su regulación restrictiva. Para mantener la capacidad de disolución, se proponen solventes medioambientalmente menos tóxicos, como aromáticos y acetatos. Además, el solvente orgánico no halogenado inmiscible en agua volátil es preferiblemente volátil a la concentración usada, de tal manera que pueda eliminarse de la emulsión de aceite en agua en el segundo paso de los procesos descritos en la presente. El solvente orgánico no halogenado inmiscible en agua volátil, es uno que es medioambientalmente aceptable en cantidades traza. Los solventes orgánicos inmiscibles en agua volátiles apropiados incluyen por ejemplo, acetato de n-butilo, acetato de sec-butilo, acetato de isobutilo, acetato de propilo, acetato de amilo tolueno, xilenos, R(+)-limoneno, hexano, pentano, heptano, ciclohexano y mezclas de los mismos.

Alternativamente, la disolución del pesticida orgánico insoluble en agua puede lograrse usando el solvente orgánico no halogenado inmiscible en agua volátil en combinación con un co-solvente que es o miscible o inmiscible con agua. Los co-solventes incluyen por ejemplo, etanol, 1-propanol, 2-propanol, n-pentanol, n-butanol, acetato de etilo, tetrahidrofurano, propilenglicol, formamida, glicerol, polietilenglicol y mezclas de los mismos.

El surfactante usado en la presente es un agente activo superficial que aumenta las propiedades emulsificación, formación de espuma, dispersión, esparcimiento y humectantes de un producto. El surfactante debería ser aceptable para formulaciones agroquímicas. Los surfactantes adecuados incluyen surfactantes catiónicos, surfactantes aniónicos, surfactantes anfóteros, surfactantes no iónicos y mezclas de los mismos. Los surfactantes catiónicos incluyen por ejemplo bromuro de cetil trimetil amonio, cloruro de cetil trimetil amonio y mezclas de los mismos. Los surfactantes aniónicos incluyen por ejemplo alquilbencenosulfonatos, naftalensulfonatos, sales de sodio condensadas, dodecilsulfato de sodio, sulfosuccinato de sodio, estearato de sodio y mezclas de los mismos. Los surfactantes anfóteros incluyen varias lecitinas, como lecitina de huevo, lecitina de soja, lecitinas saturadas sintéticas como dimiristoil fosfatidil colina, dipalmitoil fosfatidil colina y diestearoil fosfatidil colina, y lecitinas sintéticas insaturadas como dioleil fosfatidil colina y dilinoleil fosfatidil colina. Los surfactantes no iónicos incluyen por ejemplo, ésteres de sorbitán etoxilados, ésteres de sorbitán, ésteres de poliglicerol, organosiliconas, ésteres de sacarosa, poloxámeros, alquilpoliglucósidos, heptametiltrisiloxanos modificados con óxido de polialquileño y metiléter de aliloxipolietilenglicol y mezclas de los mismos. Otro surfactante adecuado es un fosfolípido.

El ayudante de re-dispersión descrito en la presente es un agente que promueve la dispersión del polvo de nanopartículas del pesticida orgánico insoluble en agua dentro de una fase acuosa. Los ayudantes de dispersión adecuados incluyen por ejemplo, agentes humectantes, disgregantes, polímeros solubles en agua, partículas de sílice coloidal, azúcares, manitol y mezclas de los mismos. Algunos de los aditivos preferidos, por ejemplo, el manitol, permiten la penetración rápida del agua de tal manera que se obtiene un polvo esponjoso. Otro aditivo preferido es la dispersión acuosa Aerosil® 200 (nanopartículas de sílice), que es adecuado para el establecimiento entre las nanopartículas de pesticidas, evitando que se agreguen y recuperen su tamaño original. Otro aditivo preferido es el Morwet® D 425 que mejora la penetración del agua y la re-dispersión del polvo.

Se incluye opcionalmente un polímero en la emulsión de aceite en agua. El polímero puede ser un polímero insoluble en agua, incluyendo por ejemplo, ácido poliláctico, acetato de celulosa, metilcelulosa, etilcelulosa, hidroxilpropilmetilcelulosa, poli(ácido láctico-co-glicólico), ftalato de hidroxipropilcelulosa, y mezclas de los mismos. El polímero puede ser un polímero soluble en agua, incluyendo por ejemplo, polivinilpirrolidona (PVP), alcohol polivinílico, carboximetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, polietilenglicol y mezclas de los mismos. El polímero es preferiblemente un polímero no reticulado. El polímero debería ser además medioambientalmente aceptable. Preferiblemente, se utiliza etilcelulosa, un polímero respetuoso con el medioambiente (en términos de productos degradados). El polímero funciona como el constructor de la estructura de la partícula afectando a la estructura de la partícula.

Para preparar las emulsiones de aceite en agua usadas en los procesos de la invención, se preparan separadamente una fase orgánica y una fase acuosa y después se mezclan juntas para formar la emulsión. Para preparar la fase orgánica, se disolvió un pesticida orgánico insoluble en agua en un solvente orgánico inmiscible en agua volátil, opcionalmente en combinación con un co-solvente. La fase acuosa se prepara por combinación de los componentes acuosos, habitualmente incluyendo el surfactante y agua, y opcionalmente en combinación con un polímero y/o ayudante de dispersión. Alternativamente, el polímero, el ayudante de re-dispersión y/o el surfactante pueden mezclarse en la fase orgánica. Los pasos de disolución anteriormente mencionados pueden ser espontáneos o pueden llevarse a cabo usando varios instrumentos de agitación mecánica.

La temperatura y la duración de tiempo para llevar a cabo los pasos de disolución pueden ajustarse como se requiera para lograr resultados mejorados. El solvente respectivo y las fases acuosas así obtenidos se mezclan entonces juntos para obtener una microemulsión. La temperatura y la duración de tiempo para llevar a cabo los pasos de disolución pueden ajustarse como se requiera para lograr resultados mejorados. En realizaciones particulares, la emulsión es una microemulsión formada espontáneamente tras mezclar las fases por medios mecánicos simples como mezclado por vórtice. En una realización actualmente preferida, sin embargo, la emulsión es una nanoemulsión formada por métodos de cizalladura alta o por homogeneizador a alta presión o un microfluidizador en presiones de hasta 30.000 psi, resultando en nanogotas de bajo índice de dispersión que contienen el agente activo. Varias referencias del estado de la técnica utilizan engranajes de alta presión para formar gotas submicrométricas. La Patente de Estados Unidos N° 6.706.863, usa un homogeneizador de alta presión para emulsionar cera montana en agua, para producir nanogotas. Rápidamente tras la 'molienda', la fase volátil orgánica se elimina por evaporación rotatoria en calentamiento y a una presión reducida de ~10 mm Hg, resultando en una dispersión acuosa de partículas.

En los métodos descritos en la presente para preparar un polvo redispersable y para preparar una dispersión acuosa, la emulsión de aceite en agua se prepara por un método que implica (i) disolver el pesticida orgánico insoluble en agua en el solvente orgánico inmiscible en agua volátil para formar una fase orgánica; y (ii)

mezclar la fase orgánica con agua y un surfactante para formar la emulsión de aceite en agua. La preparación de la emulsión no implica necesariamente el uso de un homogeneizador de alta presión o un instrumento de cizalladura alta para formar una microemulsión termodinámicamente estable. Sin embargo, el paso de formar la emulsión puede comprender además el uso de un homogeneizador a alta presión o un instrumento de cizalladura alta, para formar una nanoemulsión. Esto puede facilitar la producción a escala industrial de las formulaciones divulgadas en la presente.

Las proporciones de porcentaje de peso de los varios componentes usados en la preparación de la microemulsión o nanoemulsión pueden variarse como se requiera para obtener resultados óptimos. El pesticida orgánico insoluble en agua puede estar presente en una cantidad de aproximadamente el 0,1 a aproximadamente el 20% por peso, el solvente orgánico no halogenado inmiscible en agua puede estar presente en una cantidad de aproximadamente el 0,5 a aproximadamente el 50% por peso, el surfactante puede estar presente en una cantidad de aproximadamente el 5 a aproximadamente el 30% por peso y el agua puede estar presente en una cantidad de aproximadamente el 20 a aproximadamente el 85% por peso, en base al peso total de la microemulsión o nanoemulsión. Cuando se usa un polímero en la preparación de la microemulsión o nanoemulsión, está presente en una cantidad de aproximadamente el 0,01 a aproximadamente el 10% por peso en base al peso total de la microemulsión o nanoemulsión. Cuando se usa un co-solvente en la preparación de la microemulsión o nanoemulsión, está presente en una cantidad de aproximadamente el 2 a aproximadamente el 30% por peso en base al peso total de la microemulsión o nanoemulsión. También se contemplan proporciones de porcentaje de peso alternativas. Por ejemplo, el pesticida orgánico insoluble en agua puede estar presente en una cantidad de hasta aproximadamente el 30% por peso; el solvente orgánico no halogenado inmiscible en agua puede estar presente en una cantidad de hasta aproximadamente el 70% por peso; el surfactante puede estar presente en una cantidad de hasta aproximadamente el 40% por peso y el agua puede estar presente en una cantidad de aproximadamente el 10 a aproximadamente el 90% por peso, en base al peso total de la microemulsión o nanoemulsión. en el método de preparar un polvo redispersable, el paso final implica eliminar el solvente orgánico no halogenado inmiscible en agua volátil y el agua, produciendo así el polvo redispersable. El paso de evaporación del solvente es suficiente para eliminar todos los componentes líquidos de la microemulsión o nanoemulsión, de tal manera que el polvo tenga características de manejo óptimas, por ejemplo no es "pegajoso", no contiene ningún posible caldo de cultivo para contaminación por microorganismos, y no contiene cantidad excesiva de solventes residuales. El paso de eliminación puede llevarse a cabo por medios conocidos en la técnica, por ejemplo, liofilización o secado por pulverización.

Para el secado por pulverización, la microemulsión o nanoemulsión puede llenarse directamente en un secador de pulverización de laboratorio. Las condiciones de funcionamiento pueden variarse de acuerdo con el instrumento y la experiencia del experto en la técnica. Un conjunto de condiciones de funcionamiento puede incluir por ejemplo, temperatura de entrada de aire de 115-130° C, temperatura de salida de aire 65-75° C, tasa de alimentación de 28-30 ml/min y caudal de aire de 450-550 m³/h. Todos estos parámetros pueden modificarse para cumplir con las propiedades requeridas del polvo resultante, lo que tiene en consideración el comportamiento físico de todos los componentes bajo estas condiciones.

La eliminación del solvente es un paso importante que define las características iniciales (antes de la liofilización, en caso de que la preparación no sea a través de eliminación simultánea de los solventes orgánicos y agua) de las partículas como tamaño, cristalinidad y morfología. Hay muchas maneras de eliminar el solvente, de la manera más simple permitiendo que el solvente se difunda a presión atmosférica durante la noche. o usando extracción que requiere grandes cantidades de solventes, pero la mayoría se refieren a vacío como el paso principal. La Patente de Estados Unidos N° 6.835.396, informa que la evaporación de solventes rápida puede dar lugar a un estado sólido de partículas amorfas, mientras que otras reivindican el estado cristalino del agente activo en la partícula. Los solicitantes de la presente invención han descubierto que las partículas muestran bajo contenido cristalino en comparación con los agroquímicos técnicos puros, como se verifica usando mediciones de calorimetría diferencial de barrido (DSC) y difracción de rayos X (XRD). Las condiciones óptimas incluyendo por ejemplo tiempo y temperatura, para eliminar el solvente inmiscible en agua volátil orgánico y el agua pueden determinarse empíricamente. La cantidad de solvente orgánico que permanece tras la evaporación puede determinarse por HPLC.

El polvo así obtenido tras la eliminación del solvente inmiscible en agua volátil orgánico y el agua puede usarse como el producto final, como un polvo de insecticida poco soluble. También puede re-dispersarse en un medio acuoso, como agua, para producir una dispersión acuosa. La dispersión acuosa se obtiene habitualmente por mezclado suave, y es semitransparente y estable, de tal manera que no hay sedimentación o precipitación.

En el método para preparar una dispersión acuosa descrito en la presente, el paso final implica la eliminación del solvente inmiscible en agua volátil orgánico, produciendo así la dispersión acuosa. en una realización, el paso de evaporación del solvente es suficiente para eliminar el solvente orgánico inmiscible en agua de la microemulsión o nanoemulsión, de tal manera que la dispersión acuosa no contenga cantidad excesiva de solventes residuales. En una realización del método de preparar una dispersión acuosa, el solvente se elimina bajo presión reducida, como por equipo rotovap.

Tras la evaporación del solvente y la redispersión del polvo redispersable, puede determinarse microscópicamente después la presencia de nanopartículas tras redispersar el polvo o en agua usando un microscopio de electrones de crío-transmisión (Cryo-TEM). Antes de la observación microscópica, puede purificarse una muestra del polvo redispersable redispersado en agua o la dispersión acuosa para eliminar el exceso de surfactante. Para la purificación, la muestra puede ultrafiltrarse a través de una membrana de polisulfona (corte 300.000), lavarse con agua desionizada y centrifugarse.

Posteriormente, la muestra se prepara para la observación en una Cámara de Vitricación de Ambiente Controlado. Se prepara una película fina de la muestra y se sumerge en etano líquido a -183°C . Este procedimiento permite la vitricación de la muestra sin ningún cambio estructural. La muestra se mantiene a una temperatura por debajo de -170°C durante aproximadamente 30 minutos hasta que se alcanza el equilibrio, y después se observa, mientras se mantiene a baja temperatura.

El tamaño de diámetro de las nanopartículas presentes en el polvo redispersable o en la dispersión acuosa puede determinarse por mediciones de dispersión de luz, por ejemplo usando un instrumento de dispersión de luz dinámico, como el Zetasizer Nano ZS (Malvern Instruments, UK). El tamaño de partícula puede determinarse o por distribución de volumen o por distribución de número. Los métodos descritos en la presente producen generalmente nanopartículas de diámetro menor de 500 nm. Las nanopartículas pueden ser de un diámetro en el intervalo de 400 a 500 nm, 300 a 400 nm, 200 a 300 nm, 100 a 200 nm, 50 a 100 nm, 10 a 50 nm, o 1 a 5 nm. Las nanopartículas pueden tener un diámetro de menos de aproximadamente 100 nm, preferiblemente menos de aproximadamente 50 nm, más preferiblemente menos de 30 nm, y más preferiblemente en el intervalo de aproximadamente 5 a aproximadamente 50 nm. Dependiendo de qué método se haya usado para formar la emulsión, pueden obtenerse nanopartículas que tienen diámetros diferentes.

Las nanopartículas presentes en el polvo redispersable o en la dispersión acuosa están en una forma particulada. Esto significa que las nanopartículas son entidades de partículas discretas, individuales, no agregadas compuestas de un pesticida orgánico insoluble en agua, de tal manera que el pesticida orgánico insoluble en agua no está encerrado dentro, incorporado dentro, incrustado dentro contenido dentro o asociado con ninguna forma de encapsulación, perla, portador, matriz o agente de administración similar.

Las nanopartículas en el polvo redispersable pueden comprender al menos aproximadamente el 50% por peso del pesticida orgánico insoluble en agua. Las nanopartículas pueden comprender al menos aproximadamente el 80% por peso del pesticida orgánico insoluble en agua. Las nanopartículas pueden consistir esencialmente del pesticida orgánico insoluble en agua. Las nanopartículas pueden comprender al menos aproximadamente el 5% del polvo redispersable, o al menos aproximadamente el 0,5% de la dispersión acuosa. Alternativamente, las nanopartículas pueden comprender al menos aproximadamente el 5,0% de la dispersión acuosa. La molécula activa puede estar presente en un 0,05%-90% del peso total del polvo.

Los métodos de la invención descritos en la presente proporcionan nanopartículas de un pesticida orgánico insoluble en agua, que tiene solubilidad y tasa de disolución significativamente aumentadas en comparación con el mismo compuesto en forma sin procesar, es decir, en una forma que no se ha sometido a ninguna reducción de tamaño de partículas u otro tratamiento para aumentar su solubilidad o tasa de disolución. Esto es altamente ventajoso para la preparación de diversos pesticidas, en los que los agentes activos u otros componentes importantes son habitualmente insolubles o en el mejor de los casos poco solubles. Por lo tanto, pueden proporcionarse soluciones de fabricación y administración por ejemplo, para composiciones agrícolas, por ejemplo, pesticidas poco solubles. La invención proporciona un medio para proporcionar tales compuestos a concentraciones relativamente altas, en comparación con las formas sin procesar. La solubilidad del pesticida orgánico insoluble en agua es al menos aproximadamente 5 veces mayor que la solubilidad del pesticida orgánico insoluble en agua en forma sin procesar, es decir no en la forma de nanopartículas preparadas por la invención. Alternativamente, la solubilidad del pesticida orgánico insoluble en agua es al menos aproximadamente 5 veces mayor que la solubilidad del pesticida orgánico insoluble en agua en forma sin procesar. La tasa de disolución de las nanopartículas puede ser al menos aproximadamente 5 veces mayor que la tasa de disolución del pesticida orgánico insoluble en agua en forma sin procesar. Alternativamente, la tasa de disolución de las nanopartículas puede ser al menos aproximadamente 10 veces mayor que la tasa de disolución del pesticida orgánico insoluble en agua en forma sin procesar.

Así, por ejemplo, si un miligramo de pesticida orgánico insoluble en agua requiere cinco minutos para disolverse, sólo se requiere un minuto para las nanopartículas, a la misma concentración. Además, la solubilidad (gramo de material a gramo de agua) también aumenta tras disminuir el tamaño de las partículas.

En realizaciones específicas, el pesticida orgánico insoluble en agua es una forma amorfa o parcialmente amorfa. Las formas amorfas pueden tener solubilidad y tasa de disolución aumentadas en relación a las formas no amorfas. Usar formas amorfas de moléculas poco solubles puede ser una ventaja real. Los materiales amorfos muestran habitualmente una solubilidad significativamente más alta que sus contrapartidas cristalinas, tienen tasa de disolución más alta y, en el caso de entidades de fármacos, biodisponibilidad más alta in vivo. Pueden realizarse en

las nanopartículas mediciones de difracción de rayos X y mediciones de DSC para revelar la presencia de materiales amorfos o cristalinos.

5 En una realización del método para preparar un polvo redispersable, el proceso comprende además el paso de cristalizar las nanopartículas proporcionando de este modo nanopartículas cristalinas. La cristalización puede llevarse a cabo envejeciendo las nanopartículas. Pueden realizarse mediciones de difracción de rayos X en las nanopartículas para revelar la cristalinidad.

10 Se divulga además una composición de pesticida que comprende como un agente activo el polvo redispersable preparado por la invención, junto con un adyuvante. Los adyuvantes incluyen agentes humectantes, concentrados de aceites para cultivos, esparcidores adherentes, conservantes, agentes de tamponamiento, agentes espumantes o anti-espumantes, agentes dispersantes y agentes de control de la acumulación.

15 Se divulgan además métodos para combatir insectos, ácaros, hongos y bacterias, que comprenden aplicar a los insectos, ácaros, hongos o bacterias una cantidad efectiva de las composiciones divulgadas en la presente.

20 Se divulgan además métodos para proteger cultivos y tierras altas, incluyendo productos industriales de los mismos, como semillas y frutas, aplicando a los cultivos o productos de los mismos una cantidad efectiva de las composiciones divulgadas en la presente.

La composición puede prepararse en una variedad de formas como tierra, polvo humectable, concentrado emulsionable, emulsión inerte, solución de aceite, preparación de aerosol, etc. con adyuvantes como los casos de composiciones agrícolas. La composición puede aplicarse diluyéndola o no en concentraciones adecuadas.

25 Los adyuvantes adecuados incluyen portadores polvorientos como talco, caolín, bentonita, tierra de diatomeas, dióxido de silicio, arcilla y almidón; diluyentes líquidos como agua, xileno, tolueno, dimetilsulfóxido, dimetilformamida, acetonitrilo y alcohol; agentes dispersantes emulsionantes, surfactantes como alquilbenceno sulfonato de sodio, polioxietilen alquilaril éter, naftaleno sulfonato formaldehído de sodio condensado, éter sulfato de calcio, polioxietilenglicol dodecilfenil éter, polioxietilen lauril éter, éster de ácido graso de polioxietilen, alquilsulfato de sodio, sulfato de polioxietilen alquilaril éter y di-alquilsulfosuccinato, etc.

Debe entenderse que la fraseología o terminología empleadas en la presente es con el propósito de descripción y no de limitación.

35 Los siguientes ejemplos se presentan para ilustrar más completamente ciertas realizaciones de la invención. Sin embargo, no deberían interpretarse de ninguna manera como limitantes del alcance amplio de la invención.

EJEMPLOS

EJEMPLO 1

45 Se preparó una composición de microemulsión de aceite en agua que tenía las proporciones de peso porcentuales indicadas de los siguientes materiales: dodecilsulfato de sodio (4%), alquilbencenosulfonato lineal (1,5%), acetato de isobutilo (46%), 2-propanol (22,5%), agua (22,5%), novaluron (Rimon®) (2,5%) y Silwet® L-77 (surfactante de organosilicona que comprende una mezcla de heptametiltrisiloxano modificado con poli óxido de alquileo y aliloxipoliethylenglicol metil éter, 1%).

50 La microemulsión se preparó disolviendo primero la cantidad requerida de novaluron en acetato de isobutilo. Después, se mezclaron los surfactantes y el 2-propanol con agua. Las fases acuosa y orgánica se mezclaron juntas y se mezclaron por vórtice hasta que se formó una microemulsión transparente. Finalmente, se añadió el Silwet® L-77 y la microemulsión final permaneció transparente.

55 La microemulsión se secó por pulverización en un secador por pulverización de laboratorio. El polvo resultante podría almacenarse durante meses en un frasco sellado. El polvo estaba compuesto de nanopartículas de 120 nm de diámetro. De acuerdo con el peso contenía dodecilsulfato de sodio (44.4%), alquilbencenosulfonato lineal (16.7%), Silwet® L-77 (11.1%) y novaluron (27.8%). El polvo era fácilmente redispersable en agua hasta el 1% de acuerdo con el peso.

EJEMPLO 2

60 Se preparó una composición de microemulsión de aceite en agua que tenía las proporciones de peso porcentuales indicadas de los siguientes materiales: dodecilsulfato de sodio (6,2%), alquilbencenosulfonato lineal (2,8%), acetato de isobutilo (18,9%), 1-propanol (31,3%), agua (39,5%), novaluron (1%), etilcelulosa (0,1 %) y Morwet® (n-butil naftaleno sulfonato de sodio, 0,2%).

La microemulsión se preparó disolviendo primero la cantidad requerida de novaluron y etilcelulosa en acetato de isobutilo. Después, se mezclaron los surfactantes y el 1-propanol con agua. Las fases acuosa y orgánica se mezclaron juntas y se mezclaron por vórtice hasta que se formó una microemulsión transparente. Finalmente, se

Se liofilizó la microemulsión y el polvo resultante podría almacenarse durante meses en un frasco sellado. El polvo estaba compuesto de nanopartículas de 210 nm de diámetro, y era fácilmente redispersable en agua hasta el 1% de acuerdo con el peso.

EJEMPLO 3

Nanopartículas de novaluron preparadas usando liofilización y homogeneización

Se disolvió novaluron (1 g) en 19 g de una solución de acetato de isobutilo que contenía etilcelulosa (10%) para formar una fase orgánica (20 g). También se añadió alcohol cetílico. Se disolvió alcohol polivinílico (PVA; 2g) en agua (78 g). Los ingredientes anteriores se convirtieron en una emulsión bruta por tratamiento con un Ultra Turrax® T 25 durante 5 min a 11.000 rpm. La emulsión bruta se homogeneizó a 20.000 psi usando un microfluidizador durante dos minutos para formar una dispersión fina. Las gotitas homogeneizadas (de tamaño nanométrico), se evaporaron rápidamente al vacío (1 mm Hg a 50 C). Se añadió a la dispersión una solución de Morwet®, (%) y manitol (1/1 p/p) seguido por congelación rápida usando nitrógeno líquido y liofilización durante la noche. El polvo esponjoso resultante contenía novaluron hasta el 45% de acuerdo con el peso, y era fácilmente redispersable en agua, sin ningún requisito para un medio de dispersión como un aparato de agitación o ultrasonificación. La dispersión resultante contenía nanopartículas de menos de 300 nm de diámetro medio.

EJEMPLO 4

Nanopartículas de novaluron preparadas usando Morewet® como tanto emulsionante como agente humectante

Se disolvió novaluron (1,5 g) en acetato de isobutilo (28,5 g). La solución se emulsionó en 70 g de solución acuosa de Morwet® (1g en 70 ml). Se aplicó el procedimiento completo de homogeneización por alta presión y evaporación de solventes. La emulsión bruta se preparó por 5 minutos de homogeneización por ultra turrax, seguido por homogeneización a 10.000 usando un homogeneizador de alta presión (Stansted FPG7400) para un pase. La emulsión homogeneizada (de tamaño nanométrico), se evaporó rápidamente al vacío (1 mm Hg a 50° C) produce una dispersión libre de solventes de partículas de 180 nm. Cuando se mezcla la dispersión con solución de Morwet® (5% p/p) en un agitador, y se liofiliza la dispersión total, se obtiene un polvo con concentración de novaluron del 20% de acuerdo con el peso. La redispersión del polvo produjo partículas de 250 nm de diámetro sin medios de entrada de energía mecánica sino con agitación manual. Un análisis DSC (calorimetría diferencial de barrido) demostró un contenido cristalino bajo del agente activo, sugiriendo que el insecticida estaba mayormente en un estado amorfo.

EJEMPLO 5

Nanopartículas de novaluron preparadas usando secado por pulverización

Se disolvió novaluron (0,5 g) en una solución de acetato de isobutilo que contenía etilcelulosa (2%). Después se emulsionó en una solución acuosa de 2% de polivinilpirrolidona (30.000-70.000 MW). La emulsión se homogeneizó en un homogeneizador a alta presión, primero a baja presión de 5000 psi y después con dos ciclos adicionales de 15.000 psi. La dispersión acuosa contenía partículas de 300 nm de diámetro. Tras secarse en un secador por pulverización, se obtuvo un polvo que tenía un contenido de novaluron de hasta el 4% de acuerdo al peso.

EJEMPLO 6

Se preparó una composición de microemulsión de aceite en agua que tenía las proporciones de peso porcentuales indicadas de los siguientes materiales: dodecilsulfato de sodio (4%), alquilbencenosulfonato lineal (1,5%), acetato de isobutilo (47%), 2-propanol (22%), agua (22%), novalurón (Rimon®) (2,5%) y Morwet® D 485 (surfactante de n-butil naftaleno sulfonato de sodio, 1%).

La microemulsión se preparó disolviendo primero la cantidad requerida de novaluron en acetato de isobutilo. Después, se mezclaron los surfactantes y el 2-propanol con agua. Las fases acuosa y orgánica se mezclaron juntas y se mezclaron por vórtice hasta que se formó una microemulsión transparente. Finalmente, se añadió el Morwet® y la microemulsión final permaneció transparente.

La microemulsión se secó por pulverización en un secador por pulverización de laboratorio. El polvo resultante podría almacenarse durante meses en un frasco sellado. El polvo estaba compuesto de nanopartículas de

120 nm de diámetro. De acuerdo con el peso contenía dodecilsulfato de sodio (44.4%), alquilbencenosulfonato lineal (16.7%), Morwet® (11.1%) y novaluron (27.8%). El polvo era fácilmente redispersable en agua hasta el 1% de acuerdo con el peso.

5 EJEMPLO 7

Se preparó una composición de microemulsión de aceite en agua que tenía las proporciones de peso porcentuales indicadas de los siguientes materiales: dodecilsulfato de sodio (5%), alquilbencenosulfonato lineal (1,5%), acetato de isobutilo (25%), 2-propanol (22,4%), agua (42,5%), novaluron (Rimon® (2,6%) y Morwet® (surfactante de n-butil naftaleno sulfonato de sodio, 1%).

La microemulsión se preparó disolviendo primero la cantidad requerida de novaluron en acetato de isobutilo. Después, se mezclaron los surfactantes y el 2-propanol con agua. Las fases acuosa y orgánica se mezclaron juntas, se calentaron a 55° C y se mezclaron por vórtice hasta que se formó una microemulsión transparente. Finalmente, se añadió el Morwet® y la microemulsión final permaneció transparente. La microemulsión mostro alta conductividad eléctrica, implicando un carácter de aceite en agua.

La microemulsión se liofilizó y el polvo resultante estaba compuesto de nanopartículas de 240 nm de diámetro, y era fácilmente redispersable en agua hasta el 1% de acuerdo con el peso.

20 EJEMPLO 8

Se prepararon preparaciones de novaluron como en el Ejemplo 4 (R-M-1) y el Ejemplo 6 (SR-2605-1) (por homogeneización a alta presión). Se trataron hojas de algodón con la formulación R-M-1 o con formulación de concentrado emulsionable convencional (EC) (0,2 mg a.i./litro) y después se expusieron durante 3 días a alimentación de *S. littoralis* 1st-instar. Las larvas se alimentaron durante 3 días adicionales en hojas sin tratar. La mortalidad se determinó después de 3 y 6 días. Los resultados, mostrados en la Tabla 1, indican que las formulaciones de nanopartículas R-M-1 y SR-2605-1, con cada una considerablemente más potentes que la formulación EC.

Tabla 1. Efecto de formulaciones de novaluron en *S.littoralis* 1st instars

Formulación y concentración a mg a.i./litro	Nº of L ₁	Mortalidad, % ± SEM después de	
		3 d	6 d
0 (Control)	50	0 a	0 a
EC-10 (50110862)	50	6±3 b	46±8 bc
R-M-1 (20%)	50	10±5 b	92±4 d
SR-2605-1 (28P%)	50	12±5 b	72±15 cd
Los datos son medias ± SEM de 5 replicados de 10 larvas cada uno. Las medias seguidas por la misma letra no difieren significativamente a P=0,05			

50 EJEMPLO 9

Las preparaciones de novaluron SR-2605-1 se prepararon como en el Ejemplo 6, y de R-M-1 se prepararon como en el Ejemplo 4.

Se trataron plantas de algodón con las formulaciones a una concentración de 0,8 mg a.i./litro. Las hojas tratadas se recogieron periódicamente y se expusieron durante 2 días a alimentación de *S. littoralis* 1st-instar y durante 3 días adicionales en hojas sin tratar. La mortalidad se determinó después de 6 días. Los resultados, mostrados en la Tabla 2, indican que la actividad residual de R-M-1 y SR-2601-1 fueron ambas considerablemente más prolongadas que la de EC-10. En el día 14, R-M-1 y SR-2605-1 resultaron en un 62% y 64% de mortalidad respectivamente, mientras que EC-10 resultó en un 12% de mortalidad.

Tabla 2. Potencia y actividad residual de plántulas de algodón tratadas con varias formulaciones de novaluron en *Spodoptera littoralis* 1st instars

Formulación	Porcentaje de mortalidad larvaria varios días después de la aplicación							
	0	7	14	21	28	35	42	57
Control	0 a	0 a	4±3 a	6±4 a	2±2 a	4±3 a	0 a	2±2 a
EC-10 (50110862)	80±3 b	55±13 b	12±2 b	16±8 ab	16±5 b	14±8 ab	14±3 b	14±3 b
SR-2605-1 (28pt%)	100 c	65±13 b	64±8 c	26±4 b	24±7 bc	22±6 b	22±6 b	24±3 c
R-M-1 (20%)	100 c	90±3 c	62±7 c	62±8 c	58±11 c	58±10 c	36±17 bc	20±12 abc
Los datos son medias ± SEM de 5 replicados de 10 larvas cada uno. Las medias seguidas por la misma letra no difieren significativamente a P=0,05								

EJEMPLO 10

Nanopartículas de lambda-cihalotrina preparada usando homogeneización a alta presión/evaporación de solventes

Se disolvió lambda-cihalotrina (5 g) en una solución de tolueno (15 g) que contenía etilcelulosa (10%) para formar una fase orgánica (20 g). Se disolvieron en agua atlox® 4913 (un surfactante de copolímero de bloque ABA que comprende óxido de polietileno y ácido poli 12-hidroxiesteárico; 3 g) y lauril sulfato (0,1 g). Las soluciones se mezclaron y se convirtieron en una emulsión en bruto por tratamiento con Itaturrax-T25 durante 10 min a 10.000 rpm. La emulsión en bruto se homogeneizó a 10.000 psi usando un homogeneizador de etapa única a alta presión Stansted FPG7400 para dos pases para formar una emulsión fina que contenía gotitas de tamaño nanométrico. La dispersión se evaporó rápidamente al vacío de 1 mmHG 42 C. La dispersión resultante se analizó por dispersión de luz (Figura 1), que reveló partículas de lambda-cihalotrina con un diámetro medio de 220 nm. La dispersión era estable durante más de un mes. La comparación de la dispersión obtenida y una formulación de concentrado emulsionable convencional mostro efectos similares en un ensayo biológico de mortalidad adulta de *Bemisia tabaci* (Tabla 3).

Tabla 3: Ensayo biológico de mortalidad adulta de *Bemisia tabaci*

Formulación	Parámetros Biológicos			
	n	Pendiente	LC ₅₀	LC ₉₀
5 EC (#040201)	579	1.2860.13	0.6 (0.4-0.8)	6 (4-9)
6 SC (cump)	694	1.3360.10	3 (1-4)	23 (13-65)

EJEMPLO 11

Se preparó una dispersión similar a la descrita en el Ejemplo 10, usando sólo SDS como surfactante. Mezclar la dispersión resultante con una segunda dispersión de Aerosil® 200 (con partículas en la región de ~30nm) seguido por liofilización durante la noche dio lugar a un polvo esponjoso con contenido de lambda-cihalotrina del 33% de acuerdo con el peso. La redispersión en agua requirió sólo agitación manual, y produjo partículas nanométricas de hasta 250 nm de diámetro.

Reivindicaciones

1. Un proceso para preparar un polvo redispersable que comprende nanopartículas de un pesticida orgánico insoluble en agua, el proceso comprendiendo los pasos de:

- (i) preparar una emulsión de aceite en agua combinando un pesticida orgánico insoluble en agua, un solvente orgánico no halogenado inmiscible en agua volátil, agua y al menos un surfactante en donde la emulsión es una microemulsión que tiene un tamaño de gotita de menos de 30 nm y se forma espontáneamente; o en donde la emulsión es una nanoemulsión que tiene un tamaño de gotita de menos de 300 nm formada combinando un pesticida orgánico insoluble en agua, un solvente orgánico no halogenado inmiscible en agua volátil, agua y al menos un surfactante usando homogeneizador a alta presión o instrumento de cizalladura alta; y
- (ii) eliminar el solvente orgánico no halogenado inmiscible en agua volátil y el agua para formar el polvo redispersable que comprende nanopartículas que tienen un diámetro de 5 a 300 nm, en donde el diámetro de las nanopartículas se determina por distribución de volumen o por distribución de número usando un instrumento de dispersión de luz dinámico, y en donde dichas nanopartículas están en una forma particulada.

2. El proceso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el paso de preparar la emulsión de aceite en agua comprende:

- (i) disolver el pesticida orgánico insoluble en agua en el solvente orgánico no halogenado inmiscible en agua volátil para formar una fase orgánica; y
- (ii) mezclar la fase orgánica con agua y un surfactante para formar la emulsión de aceite en agua.

3. El proceso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el solvente orgánico no halogenado inmiscible en agua volátil y el agua se eliminan por secado por pulverización o liofilización.

4. El proceso de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende además un paso de re-dispersar el polvo redispersable obtenido en el paso (ii) en agua para formar una dispersión acuosa de las nanopartículas.

5. El proceso de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende además un paso de cristalizar las nanopartículas, proporcionando de este modo nanopartículas orgánicas cristalinas.

6. El proceso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el solvente orgánico no halogenado inmiscible en agua volátil se selecciona del grupo consistente de acetato de n-butilo, acetato de sec-butilo, acetato de isobutilo, acetato de propilo, acetato de amilo tolueno, xilenos, R(+)-limoneno, hexano, pentano, heptano, ciclohexano y mezclas de los mismos.

7. El proceso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la emulsión comprende además un polímero, en donde el polímero es un polímero insoluble en agua seleccionado del grupo que consiste de ácido poliláctico, acetato de celulosa, metilcelulosa, etilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, poli(ácido láctico-co-glicólico), ftalato de hidroxipropilcelulosa, y mezclas de los mismos; o es un polímero soluble en agua seleccionado del grupo que consiste de polivinilpirrolidona (PVP), alcohol polivinílico, carboximetil celulosa, hidroxietil celulosa, polietilenglicol y mezclas de los mismos; o es un polímero no reticulado.

8. El proceso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la emulsión comprende además un ayudante de re-dispersión, seleccionado del grupo que consiste de un agente humectando, un disgregante, un polímero soluble en agua, partículas de sílice coloidales, azúcares, manitol y mezclas de los mismos.

9. El proceso de la reivindicación 1, en donde la emulsión comprende además un co-solvente.

10. El proceso de la reivindicación 1, en donde el pesticida orgánico insoluble en agua es una forma amorfa o parcialmente amorfa.

11. El proceso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el pesticida orgánico insoluble en agua se selecciona del grupo que consiste de un insecticida, un herbicida, un fungicida, un acaricida, un algicida, un agente antimicrobiano, un biopesticida, un biocida, un desinfectante, un fumigante, un regulador de crecimiento de insectos, un regulador del crecimiento de plantas, un miticida, un pesticida microbiano, un molusquicida, un nematocida, un ovicida, una feromona, un repelente, un rodenticida, un defoliante, un desecante y mezclas de los mismos.

12. El proceso de acuerdo con la reivindicación 11, en donde el pesticida orgánico insoluble en agua es novaluron o lambda-cihalotrina.

13. El proceso de acuerdo con la reivindicación 11, en donde

el insecticida se selecciona del grupo que consiste de una benzoil urea, novaluron, lufenuron, clorfluazuron, flufenoxuron, hexaflumuron, noviflumuron, teflubenzuron, triflumuron, diflubenzuron; un carbamato, un piretroide, cihalotrina e isómeros de la misma, lambda-cihalotrina, deltametrina, tau-fluvalinato, ciflutrina, beta-ciflutrina, teflutrina, bifentrina; un organofosfato, azinfos-metilo, clorpirifos, diazinon, endosulfan, metidation; un neonicotinoide, un fenilpirazol, imidacloprid, acetamiprid, tiacloprid, dinotefuran, tiametoxam fipronil;

el compuesto fungicidamente activo se selecciona del grupo que consiste de un conazol, epoxiconazol, hexaconazol, propiconazol, procloraz, imazalil, triadimenol, difenoconazol, miclobutanil, protioconazol, triticonazol, tebuconazol, una morfolina, dimetomorf, fenpropidina fenpropimorf, una estrobilurina, azoxistrobina, kresoxim-metilo, ftalonitrilos, clorotalonil; mancozeb; fluazinam; una pirimidina y bupirimate; y

el herbicida se selecciona del grupo que consiste de un derivado de ariloxifenoxilo, una aril urea, un ácido arilcarboxílico, un ácido ariloxialcanoico, clodinafop-propargilo, fenoxaprop-p-etilo, propaquizafop, quizalafop, una dintroanilina, pendimetalina, trifluralina; un éter difenílico, oxifluorfenol, una imidazolinona, una sulfonilurea, clorsulfurón, nicosulfurón, rimsulfurón, tribenurón-metilo, una sulfonamida, una triazina, una triazinona y metamitrón.

14. El proceso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el surfactante se selecciona del grupo que consiste de un surfactante catiónico, un surfactante aniónico, un surfactante anfótero, un surfactante no iónico y mezclas de los mismos,

en donde

el surfactante aniónico se selecciona del grupo que consiste de un alquilbencenosulfonato, sales de sodio condensadas, dodecilsulfato de sodio, sulfosuccinato de sodio, laurilsulfato de sodio, estearato de sodio, alquilnaftalensulfonato de sodio y mezclas de los mismos;

el surfactante no iónico se selecciona del grupo que consiste de un éster de sorbitán etoxilado, un éster de sorbitán, un surfactante de organosilicona, un éster de poliglicerol, un éster de sacarosa, un poloxámero, un alquilpoliglucósido, heptametiltrisiloxanos modificados con óxido de polialquileño y un metiléter de aliloxipolietilenglicol y mezclas de los mismos;

el surfactante anfótero es lecitina; y

el surfactante catiónico se selecciona del grupo que consiste de bromuro de cetil trimetil amonio, cloruro de cetil trimetil amonio y mezclas de los mismos.

15. Un proceso para preparar una dispersión acuosa que comprende nanopartículas de un pesticida orgánico insoluble en agua, el proceso comprendiendo los pasos de:

- (i) preparar una emulsión de aceite en agua combinando un pesticida orgánico insoluble en agua, un polímero, un solvente orgánico no halogenado inmiscible en agua volátil, agua y al menos un surfactante en donde la emulsión es una microemulsión que tiene un tamaño de gotita de menos de 30 nm y que se forma espontáneamente; o en donde la emulsión es una nanoemulsión que tiene un tamaño de gotita de menos de 300 nm formada combinando un pesticida orgánico insoluble en agua, un solvente orgánico no halogenado inmiscible en agua volátil, agua y al menos un surfactante usando homogeneizador a alta presión o instrumento de cizalladura alta; y
- (ii) eliminar el solvente orgánico no halogenado inmiscible en agua volátil para formar una dispersión acuosa que comprende dichas nanopartículas, en donde dichas nanopartículas están en una forma particulada.

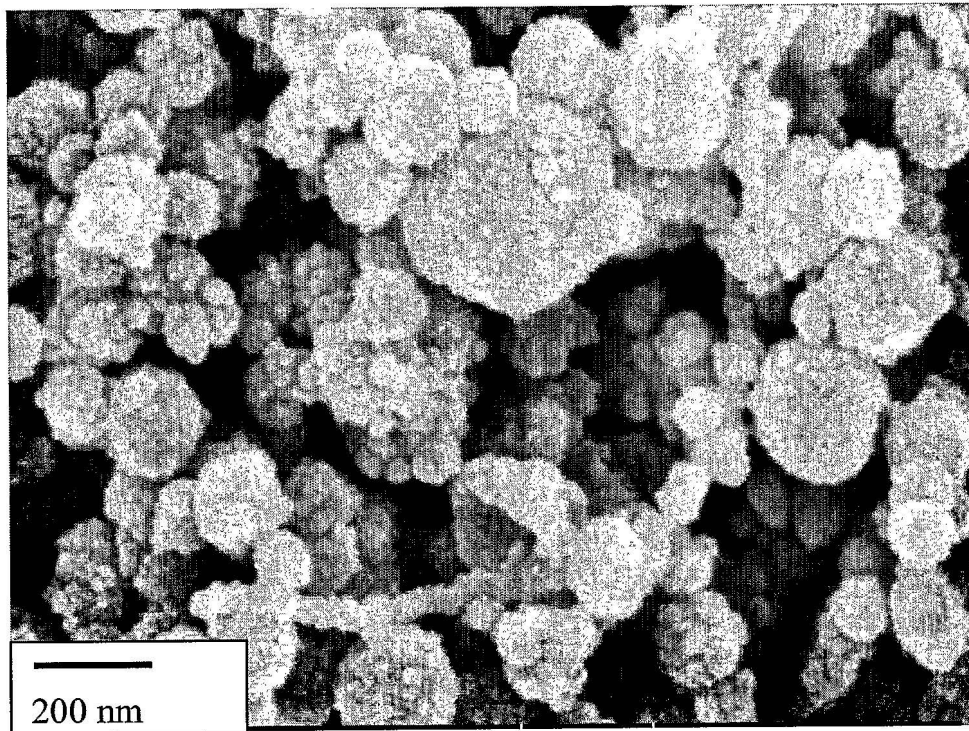


FIGURA 1