

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-082445- -00001-0000

Fecha: 2008-08-22 16:21:34 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 329 CTOINFORMACION Folios: 177

FORMULARIO UNICO DE CORRECCIONES Y MODIFICACIONES

1. SOLICITUD DE:

☐ Corrección de Error Material ☒ Modificación a una Solicitud

SOLICITANTE	Nombre: INNOVAFORM TECHNOLOGIES, LLC	IDENTIFICACION	
	Dirección 1735 MARKET STREET PHILADELPHIA, PENNSYLVANIA 19103, USA	C.C. ☐	NIT ☐
	Nacionalidad o Domicilio: PENNSYLVANIA 19103, USA	C.E. ☐	Otro ☐
	Lugar de Constitución:	Cual _____	
	Teléfono _____ Fax: _____	Número: _____	
	E-mail: _____		

3. REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: CARLOS ORLANDO MAYA RODRIGUEZ	IDENTIFICACION	
	Dirección: Cr. 13 A No 28-38, Mz 2 Bufete 245. Parque Central Bavaria	C.C. ☒	NIT ☐
	Teléfono 3419841 Fax: 3368592	C.E. ☐	Otro ☐
	E-mail: carlos.tamayo@tmtamayo.net	Cual _____	
		Número: 17.117.818 TP: 17.402	

4. Número de expediente: 08-82445

5. Descripción de la corrección o modificación solicitada: EN CUANTO A MODIFICACION:

EN EL CAPITULO DESCRIPTIVO, EN LAS FIGURAS Y A LAS REIVINDICACIONES, SIN QUE SE EXCEDA LO EXPUESTO EN LA MEMORIA DESCRIPTIVA ORIGINAL, SINO QUE POR EL CONTRARIO SE PRECISA EL ALCANCE DE LA PROTECCION SOLICITADA INICIALMENTE.

SE ANEXAN: a).- Nueva memoria descriptiva b) nuevas figuras, c) un nuevo pliego reivindicatorio de 15 NUEVAS REIVINDICACIONES. AL IGUAL QUE LA EXPLICACION DE LAS MODIFICACIONES EN LAS MISMA.

6. Comprobante de pago No. 08-67095 Fecha AGOSTO 22 DE 2008

7. Anexos

☒ Comprobante de pago de la tasa.

☐ Poderes, si fuere el caso

☐ Documento que acredita la existencia y representación legal de las partes, cuando sean personas jurídicas

8. NOMBRE: CARLOS ORLANDO MAYA RODRIGUEZ FIRMA:

C.C. 17.117.818 TP 17.402

EXPLICACIÓN A LAS MODIFICACIONES

EN EL CAPITULO DESCRIPTIVO Y FIGURAS:

Corrección en algunos errores formales presentes en la memoria y en la figura, según se detalla a continuación:

- 1.- En la línea 15 de la página 8 y en las figuras 2 y 4 se cambió "Ejemplo A9" por "Ejemplo 9". En la figura 3 se cambió "Nanomezcla A9" por "Nanomezcla 9".
- 2.- En la línea 25 de la página 29 se cambió "3 cargas negativas" por "3 cargas positivas".
- 3.- En la línea 16 de la página 89 y en la línea 19 de la página 119, se cambió "Ejemplo A1" por "Ejemplo 1".
- 4.- En la línea 1 de la página 127 se cambió "Ejemplo A36" por "Ejemplo 36".
- 5.- En las líneas 5 y 7 de la página 150 se cambió "insecticida" por "herbicida".
- 6.- Los ejemplos 55 y 56 fueron renumerados como ejemplos 53 y 54 (véase página 158, línea 4 y página 160 línea 5).
- 7.- En la figura 1 se cambió "Ejemplo 3A" por "Ejemplo 3".

EN EL CAPITULO REIVINDICATORIO

- 1.- Un contenido donde que se ajusta a las modificaciones que se realizan en el capítulo descriptivo y en las figuras, eliminando las reivindicaciones 16 a la 22.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-082445- -00001-0000

Fecha: 2008-08-22 16:21:34 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 329 CTOINFORMACION Folios: 177

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

MIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 67,095
FECHA : AGUSTO 22 DE 2008

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CARLOS TAMAYO Y ASOCIADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	87177694	22/08/2008	217,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-03	CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICA	
		12 MARCAS Y LENAS COMERCIALES	103,000.00
		TOTAL :	\$ 103,000.00

CON: CIENTO TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

SISTEMA DE ADMINISTRACIÓN DE PLAGUICIDAS

Referencia Cruzada a Solicitudes de Patentes Relacionadas

5 Esta solicitud de patente reivindica prioridad conforme al
Título 35, artículo 119(e) de la Solicitud Provisoria de
Patente Estadounidense N° 60/757.641, presentada el 10 de
enero de 2006 y de la Solicitud Provisoria de Patente
Estadounidense N° 60/790.381, presentada el 7 de abril de
10 2006, ambas incorporadas en la presente como referencia en su
totalidad.

Campo de la invención

15 La presente invención se relaciona con composiciones
plaguicidas que contienen micromezclas, dichas mezclas
comprenden (a) un compuesto anfifílico y (b) un segundo
compuesto y con usos de las composiciones para controlar
plagas.

20

Antecedentes de la invención

Los sistemas de administración de plaguicidas son conocidos en
el arte. Estos sistemas en general comprenden un plaguicida
25 más un portador, habitualmente agua, y una variedad de

aditivos y excipientes. Las suspensiones concentradas, los líquidos solubles, las emulsiones, microemulsiones, emulsiones múltiples y otros sistemas se usan comúnmente en la administración de plaguicidas. Las formulaciones plaguicidas
5 comúnmente son concentrados que se diluyen con una cantidad considerable de líquido antes de la aplicación para producir una dispersión que luego se aplica para controlar plagas.

Por ejemplo, los polvos finamente divididos (WP) son
10 formulaciones de plaguicidas sólidas finamente divididas, que se aplican después de la dilución y la suspensión en agua. Son de bajo costo para producirlas y envasarlas, fáciles de manipular y versátiles, pero son difíciles de mezclar en tanques de aspersión, pueden ser peligrosas en polvo y pueden
15 ser poco compatibles con otras formulaciones. En algunos casos se usan con sachets solubles en agua para resolver los problemas de peligro de manipulación en polvo.

Los gránulos dispersables en agua (WG) son otro tipo de
20 formulaciones sólidas que se dispersan o se disuelven en agua en el tanque de aspersión. Estas formulaciones tienen ventajas importantes comparadas con otras formulaciones tales como gránulos que fluyen libremente de tamaño uniforme, facilidad para verter y medir, buena dispersión/solución en agua,
25 estabilidad de largo plazo a temperaturas altas y bajas. Los

gránulos dispersables o solubles en agua pueden formularse usando diferentes técnicas de procesamiento. Sin embargo, el éxito de los procesos de formulación depende de las propiedades físicoquímicas de los ingredientes activos y bastante difíciles para formular los ingredientes activos lipófilos.

Las suspensiones concentradas (SC) son suspensiones estables de partículas de plaguicidas muy pequeñas en un fluido. Las suspensiones concentradas se diluyen en agua o aceite, pero actualmente casi todas las formulaciones de suspensiones concentradas son dispersiones en agua. Las suspensiones concentradas se pueden usar para formular ingredientes activos muy lipófilos. Estas formulaciones son fáciles de verter y medir, el líquido basado en agua es no inflamable pero la estabilidad de la formulación puede ser sensible a cambios menores en la calidad de las materias primas y estas formulaciones necesitan ser protegidas del congelamiento. El tamaño de las partículas en las suspensiones concentradas es de varios micrones y en consecuencia tienen un área superficial grande. Esto deriva en la baja movilidad de las partículas debido a sus interacciones hidrófobas con las superficies ambientales y la severidad limita el carácter sistémico y la biodisponibilidad de los ingredientes activos administrados usando estas formulaciones.

Los líquidos concentrados adecuados (SL) son soluciones transparentes que se deben aplicar como una solución después de la dilución en agua. Los líquidos adecuados están basados en agua o una mezcla de solventes que es completamente miscible en agua. Las soluciones concentradas son fáciles de manipular y de preparar y simplemente requieren la dilución en agua en el tanque de aspersión. Sin embargo, la cantidad de plaguicidas, que se puede formular en líquidos concentrados solubles están limitados por la solubilidad y la estabilidad del ingrediente activo en agua.

Las formulaciones especializadas tales como microemulsiones son formulaciones basadas en agua que son termodinámicamente estables en una gama de temperaturas amplias debido a su tamaño de las gotas muy fino, habitualmente entre 50-100 nm, y algunas veces se consideran como soluciones micelares solubilizadas. Habitualmente contienen el ingrediente activo, solvente, agentes tensoactivos solubilizantes, agentes tensoactivos conjuntos y agua. Los surfactantes solubilizantes suelen representar una mezcla de agentes tensoactivos con un equilibrio hidrófilo-lipófilo (HLB) diferente. Dichas formulaciones son no inflamables, tienen una vida útil prolongada y tienen baja inflamabilidad pero también tienen una cantidad limitada de sistemas de agentes tensoactivos para

los ingredientes activos y pueden tener un uso limitado para el nicho de los mercados.

En preparaciones farmacéuticas, la formulación normalmente se administra mediante la aplicación a la piel, por boca o mediante inyección. Estos medios son muy específicos y están muy estrechamente controlados por el cuerpo. La penetración del ingrediente activo a través de la piel depende de la permeabilidad de la piel, que es similar en la mayor parte de los pacientes. Las formulaciones que se toman por boca se someten a diferentes medios en secuencia, por ejemplo, saliva, ácido estomacal y condiciones básicas en los intestinos, antes de la absorción en el torrente sanguíneo, aunque estas condiciones son similares en cada paciente. Las formulaciones inyectadas se exponen a un grupo diferente de condiciones ambientales específicas; sin embargo, estos medios son similares en cada paciente. En formulaciones para todos estos medios, los excipientes son importantes para el rendimiento del ingrediente activo. La absorción, solubilidad, transferencia a través de las membranas celulares dependen todas de las propiedades mediadoras de los excipientes. En consecuencia, se diseñan formulaciones para condiciones específicas y métodos de aplicación específicos, que están presentes en forma predecible en todos los pacientes.

En cambio, en aplicaciones agrícolas y/o plaguicidas, se puede usar un ingrediente activo en formulaciones similares y métodos de aplicación similares para tratar muchos tipos de cultivos o plagas. Las condiciones ambientales varían mucho de un área geográfica a otra y de una estación a otra. Las formulaciones agrícolas deben ser eficaces en una amplia gama de condiciones y esta robustez se debe incorporar en una buena formulación agrícola.

10 Para las composiciones agrícolas, la interconexión superficie/aire es mucho más importante que para las composiciones farmacéuticas, que operan dentro del sistema cerrado del cuerpo. Además, los medios agrícolas contienen diferentes componentes tales como arcilla, metales pesados, y superficies diferentes tales como hojas (estructuras hidrófobas cerosas). La gama de temperaturas del suelo también varía muy ampliamente de la del cuerpo, y muy normalmente está en la gama de 0°C a 54 grados Celsius. El pH del suelo oscila desde 5,4 a 10, mientras que las composiciones farmacéuticas normalmente no se formulan para liberarse aún en toda la gama amplia de pH de entre 5-9.

La aplicación de formulaciones agrícolas es generalmente mediante la aspersión de una formulación diluida en agua directamente sobre el campo antes o después de que brotan los

cultivos/maleza. La aspersión tiene utilidad cuando la formulación se debe poner en contacto con las partes que crecen con forma de hoja de una planta blanco. Frecuentemente, las formulaciones granuladas secas se usan y se aplican mediante difusión amplia. Estas formulaciones son útiles cuando se aplican antes de que brote el cultivo y las malezas. En dichos casos el ingrediente activo debe permanecer en el suelo, preferentemente localizado en la región de las raíces en crecimiento de la planta blanco o en la región activa para los insectos blanco.

Resumen de la invención

La presente invención se relaciona con composiciones plaguicidas que contienen micromezclas que comprenden (a) un compuesto anfifílico y (b) un segundo compuesto. La presente invención se relaciona también con usos de las composiciones para controlar plagas. Las composiciones de la presente invención están en la forma de concentrados, que al diluirse con agua, forman partículas pequeñas (micelas). Comparadas con las composiciones existentes previamente, las composiciones plaguicidas de la presente invención tienen propiedades mejoradas tales como biodisponibilidad, carácter sistémico, movilidad en el suelo, etc.

Breve descripción de los Dibujos

La Figura 1 representa un gráfico de la cantidad de LD₅₀ en partes por millón (ppm) de Bifentrina, una formulación plaguicida comercial, y el Ejemplo 3 obtenido mediante un Ensayo de Disco de Dieta.

La Figura 2 representa un gráfico de la cantidad de LD₅₀ en partes por millón (ppm) de una formulación plaguicida comercial y el Ejemplo 9 obtenido mediante el Ensayo de Disco de Hoja.

La Figura 3 representa un gráfico del porcentaje de control en función del tiempo de una formulación plaguicida comercial, y el Ejemplo 9 obtenido mediante el Ensayo de Disco de Hoja.

La Figura 4 representa un gráfico del porcentaje de consumo de hojas de las hojas no tratadas, un blanco polimérico y una formulación plaguicida comercial, y el Ejemplo 9.

20

La Figura 5 representa la imagen de la placa de TLC de suelo después del desarrollo para micromezclas que contienen diferentes componentes Pluronic, Tetronic y Soprophor. La concentración de la bifentrina en las micromezclas fue del 1%

(p/p). Se aplicaron 50 μ L de dispersiones acuosas al 10% de micromezclas sobre la placa.

La Figura 6 representa la imagen de la placa de TLC del suelo
5 después (A) del primer desarrollo y (B) del segundo desarrollo
para micromezclas que contienen diferentes relaciones de los
componentes Pluronic P123 y Soprophor 4D 384. El contenido de
bifentrina en las micromezclas fue del 1% (p/p). Se aplicaron
50 μ L de dispersiones acuosas al 10% de micromezclas sobre la
10 placa.

Descripción Detallada de la Invención

En la medida en que se utilizan en la presente los siguientes
15 términos tienen las definiciones y explicaciones indicadas:

Anfolito Sustancia que puede actuar como un ácido o una base.

Surfactante anfifílico Surfactante que contiene un grupo(s) polar iónico o ionizable y uno o más grupos de cola hidrófoba

Cadena principal Usada en la nomenclatura de los copolímeros de injerto para describir la cadena en la cual se forma el injerto

Copolímero de Combinación de dos o más cadenas de

<u>bloques</u>	características diferentes en su constitución o configuración unidas en forma covalente en forma lineal una a otra.
<u>Polímero</u> <u>ramificado</u>	Combinación de dos o más cadenas unidas una a otra, en la cual por lo menos una cadena está enlazada en un punto a lo largo de la otra cadena
<u>Cadena</u>	Molécula polimérica formada mediante la unión covalente de unidades monoméricas
<u>Configuración</u>	Organización de átomos a lo largo de la cadena polimérica, que se puede interconvertir solamente mediante la rotura o la reforma de enlaces químicos primarios
<u>Conformación</u>	Ordenamientos de átomos y sustituyentes de la cadena polimérica producida por rotaciones alrededor de enlaces simples
<u>Copolímero</u>	Polímero que se obtiene de más de una especie de monómero
<u>Entrecruzamiento</u>	Estructura que enlaza dos o más cadenas poliméricas juntas
<u>Dendrímico</u>	Polímero ramificado en el cual las ramificaciones se inician desde uno o más centros
<u>Dilución</u>	Cantidad de agua agregada a la composición de

la invención para formar una dispersión donde la cantidad de la dispersión excede la masa de la composición en por lo menos un orden de magnitud, preferentemente el agua: la composición es 10:1 a 10.000:1, más preferentemente 100:1 a 1000:1, aún más preferentemente 25:1 a 200:1.

Dispersión Materia particulada distribuida en todo un medio continuo

Copolímero de injerto Copolímero de bloque que representa una combinación de dos o más cadenas de características diferentes en su constitución o configuración, una de las cuales sirve como una cadena principal, y por lo menos una de las cuales está enlazada en algunos puntos a lo largo de la cadena principal y constituye una cadena lateral.

Homopolímero Polímero que se obtiene de una especie de monómero

Unión Enlace químico covalente entre dos átomos, que incluye el enlace entre dos unidades monoméricas, o entre dos cadenas poliméricas

LogP El coeficiente de partición (P) de octanol/agua e la medida de la solubilidad

diferencial de un compuesto en dos solventes, octanol y agua. LogP es la relación logarítmica de las concentraciones del soluto en los dos solventes.

Micromezcla

Composición (a) resultante de la mezcla íntima del primer compuesto anfifílico y el segundo compuesto y/o el plaguicida que (b) después de la dilución en agua deriva en una dispersión que tiene un tamaño de las partículas en la gama de nanoescala, es decir menos de 500 nanómetros, preferentemente menos de 300 nanómetros, más preferentemente menos de 100 nanómetros y aún más preferentemente menos de 50 nanómetros. Los índices de dilución típicos de agua:composición son 100:1 y 1000:1.

Red polimérica

Estructura polimérica tridimensional, donde todas las cadenas están conectadas a través de entrecruzamientos.

Plaguicida

Sustancia o mezcla de sustancias usada para impedir, destruir, repeler, mitigar, o controlar plagas tales como insectos, malezas, ácaros, hongos, nemátodos y similares que son dañinos para los cultivos

en crecimiento, el ganado vivo, las plagas, los humanos y las estructuras. Ejemplos de plaguicidas incluyen bactericidas, herbicidas, fungicidas, insecticidas (por ejemplo, ovicidas, larvicidas o adulticidas), miticidas, nematocidas, rodenticidas, virucidas, reguladores del crecimiento vegetal y similares. Un plaguicida también es toda sustancia o mezcla de sustancias que se usa como regulador de plantas, defoliante o desecante.

Polianfolito

Cadena polimérica que tiene carácter de anión y catión mezclado

Polianión

Cadena polimérica que contiene unidades de repetición que contienen grupos capaces de ionización que deriva en la formación de cargas negativas sobre la cadena polimérica

Policación

Cadena polimérica que contiene unidades de repetición que contienen grupos capaces de ionización que deriva en la formación de cargas positivas sobre la cadena polimérica

Poliión

Cadena polimérica que contiene unidades de repetición que contienen grupos capaces de ionización en solución acuosa que deriva en

	la formación de cargas positivas o cargas negativas sobre la cadena polimérica
<u>Mezcla</u> <u>polimérica</u>	Combinación íntima de dos o más cadenas poliméricas u otros compuestos de características diferentes en su constitución o configuración, que no están enlazadas químicamente unos a otros.
<u>Bloque</u> <u>polimérico</u>	Porción de molécula polimérica en la cual las unidades monoméricas tienen por lo menos una característica de constitución o configuración ausente de porciones adyacentes. El término bloque polimérico se usa en forma intercambiable con segmento polimérico o fragmento polimérico.
<u>Poco soluble en</u> <u>agua</u>	Solubilidad en agua de .500 ppm a 1000 ppm en Agua desionizada de 25°C y a presión atmosférica
<u>Unidad</u> <u>repetición</u>	Unidad monomérica unida en una cadena polimérica
<u>Cadena lateral</u>	Cadena injertada en un copolímero de injerto
<u>Estable</u>	Ninguna precipitación o ninguna descomposición química del ingrediente activo para las duraciones necesarias para la aplicación de la composición microbiana

Copolímero de Tres o más cadenas de características de
bloque de constitución o configuración diferentes
estrella unidas juntas en un extremo a través de un
 grupo central

Polímero de Tres o más cadenas unidas juntas en un
estrella extremo a través de un grupo central

Surfactante Agente tensoactivo

Insoluble en Solubilidad inferior a 500 ppm,
agua preferentemente inferior a 100 ppm, en agua
 desionizada a 25°C y a presión atmosférica

Zwiterión Ion dipolar que contiene grupos iónicos de
 carga opuesta, y que tiene una carga neta de
 cero.

Realizaciones preferidas

La presente invención se relaciona con composiciones
 5 plaguicidas que contienen micromezclas de (a) un primer
 compuesto anfifílico y (b) un segundo compuesto. Cada uno de
 éstos se describe por separado a continuación.

(a) El Primer Polímero Anfifílico

10

El compuesto anfifílico útil en la presente invención es en
 general un polímero que comprende por lo menos un grupo

hidrófilo y por lo menos un grupo hidrófobo. Compuestos anfifílicos representativos incluyen copolímeros de bloque hidrófilo-hidrófobo, tales como aquellos descritos a continuación. Los copolímeros de bloque de óxido de polietileno y otro óxido de polialquileno son preferidos, especialmente los copolímeros de bloque de óxido de polietileno/óxido de polipropileno como los que se describen a continuación.

10 (b) El Segundo Compuesto

El segundo compuesto combinado con el primer compuesto anfifílico para formar la micromezcla se selecciona de:

- 15 - un homopolímero hidrófobo o copolímero aleatorio
- un compuesto anfifílico con los mismos grupos que el primer compuesto anfifílico pero con longitudes diferentes de por lo menos uno de los grupos hidrófilo o hidrófobo o configuraciones diferentes de la cadena polimérica
- 20 - un compuesto anfifílico con por lo menos uno de los grupos químicamente diferentes de los grupos hidrófilos o hidrófobos en el primer compuesto anfifílico
- un copolímero de bloque hidrófobo que comprende por lo
- 25 menos dos bloques hidrófobos diferentes

- una molécula hidrófoba y
- una molécula hidrófoba unida a un polímero hidrófilo

Si el segundo compuesto en esta invención es un homopolímero
5 hidrófobo o un copolímero aleatorio, se selecciona de la lista
de polímeros hidrófobos que se describen a continuación.

Si el segundo compuesto es un compuesto anfifílico con los
mismos grupos que el primer compuesto anfifílico pero con
10 longitudes diferentes de por lo menos uno de los grupos
hidrófilo o hidrófobo o configuraciones diferentes de la
cadena polimérica se prefiere que dicho compuesto sea más
hidrófobo que el primer compuesto anfifílico. Un segundo
compuesto es más hidrófobo que un primer compuesto si el HLB
15 del segundo compuesto es menor que el HLB del primer
compuesto.

Si el segundo compuesto es un compuesto anfifílico con por lo
menos uno de los grupos químicamente diferente de los grupos
20 hidrófilos o hidrófobos en el primer compuesto anfifílico,
también se prefiere que sea más hidrófobo que el primer
compuesto. Los grupos químicamente diferentes tienen monómeros
con ordenamientos químicos distinguibles. Ejemplos de dichos
segundos compuestos más hidrófobos incluyen en forma no
25 taxativa compolímeros de bloque con un bloque hidrófobo que es

más hidrófobo que el bloque hidrófobo del primer compuesto o un copolímero de bloque con un bloque hidrófilo que es menos hidrófilo que el bloque hidrófilo del primer compuesto.

- 5 Si el segundo compuesto es un copolímero de bloque que comprende al menos dos bloques hidrófobos diferentes, dicho copolímero puede no tener ningún bloque hidrófilo. Ejemplos de dichos copolímeros de bloques hidrófobos incluyen elastómeros como los polímeros KRATON®. Los polímeros y
- 10 compuestos KRATON D tienen un bloque del medio de goma insaturada (estireno-butadieno-estireno, y estireno-isopreno-estireno). Los polímeros y compuestos KRATON G tienen un grupo del medio saturado (estireno-etileno/butileno-estireno, y estireno-etileno/propileno-estireno). Los polímeros KRATON FG
- 15 son polímeros G injertados con grupos funcionales tales como anhídrido maleico. Las gomas de isopreno KRATON son poliisoprenos de alto peso molecular. Los copolímeros particularmente preferidos son copolímeros de poliestireno-poliisopreno: Vector 4411A (44% de contenido de estireno, Peso
- 20 Molecular 75.000) de Dexco Polymers LP, Kenton D1117P (17% de contenido de estireno) de Shell Chemical Co. y copolímero de poliestireno-polibutadieno-poliestireno de Dexco Polymers LP, Vector 8505 (29% de contenido de estireno).

Si el segundo compuesto es una molécula hidrófoba, puede ser esencialmente cualquier molécula orgánica que contiene grupos hidrocarburo o fluorocarburo alifático o aromático. Si la molécula hidrófoba es un fluorocarburo, contiene un grupo fluoroalquilo o fluoroarilo. La molécula hidrófoba también puede ser un compuesto de varios anillos aromáticos. Para los segundos compuestos de varios anillos, los compuestos con menos de 20 anillos son preferidos. El peso molecular de la molécula hidrófoba es inferior a 2500, preferentemente inferior a 1500. El hidrófobo preferido contiene poliariltrifenil fenol. En una realización preferida dicho segundo compuesto es un plaguicida.

Si el segundo compuesto es una molécula hidrófoba unida a un polímero hidrófilo puede ser un surfactante anfifílico. En esta realización son particularmente preferidos los surfactantes polioxietilados que incluyen surfactantes no poliméricos como los que se describen a continuación. La molécula hidrófoba puede esencialmente ser cualquier molécula orgánica que contiene grupos hidrocarburo o fluorocarburo alifático o aromático o una mezcla de grupos hidrocarburo y fluorocarburo. Si la molécula hidrófoba es un fluorocarburo, contiene un grupo fluoroalquilo o fluoroarilo. La molécula hidrófoba también puede ser un compuesto de varios anillos aromáticos. Para los segundos compuestos de varios anillos

aromáticos, los compuestos con menos de 20 anillos son preferidos. El peso molecular de la molécula hidrófoba es inferior a 2500, preferentemente inferior a 1500. el hidrófobo preferido contiene poliariltrifenil fenol. Se prefiere que las

5 moléculas hidrófobas se unan a una molécula hidrófila, preferentemente poli(etilen óxido). Preferentemente, la cantidad de unidades de óxido de etileno en dichos surfactantes no poliméricos está en la gama de 3 a 50. El peso molecular de la molécula hidrófoba es inferior a 2500,

10 preferentemente inferior a 1500. El peso molecular del polímero hidrófilo es inferior a 2500, preferentemente inferior a 1500. En una realización preferida, estos surfactantes no poliméricos contienen por lo menos un grupo cargado, que puede ser catiónico o aniónico. Preferentemente,

15 el grupo cargado es un grupo aniónico, más preferentemente un grupo sulfo o un grupo fosfato.

En una primera realización preferida, esta invención proporciona composiciones de micromezclas concentradas, que

20 después de la dilución con agua producen dispersiones acuosas estables con el tamaño de las partículas en a la gama de nanoescala. Sin limitar esta invención a una formulación específica, dichas composiciones de micromezclas se pueden formular como formulaciones en polvo, gránulos dispersables en

25 agua, líquidos, polvos humedecibles, o formulaciones secas

similares que se diluyen en agua antes de la aplicación o se aplican en una forma concentrada, por ejemplo sólida o líquida. Se prefiere que dichas composiciones estén sustancialmente libres de agua o solventes orgánicos miscibles con agua agregados. Dentro del contexto de esta invención, sustancialmente libre de agua o solvente soluble con agua agregados significa que contiene un 0,1% o menos.

En una segunda realización preferida, esta invención proporciona composiciones de micromezcla concentradas que contienen por lo menos un solvente orgánico miscible con agua u otro ingrediente líquido, que, después de la dilución con agua, producen dispersiones acuosas estables con el tamaño de las partículas en la gama de nanoescala. Sin limitar esta invención a una formulación específica, dichas composiciones de micromezcla se pueden formular como líquidos concentrados dispersables en agua o geles que se diluyen en agua antes de la aplicación o se aplican en forma concentrada, por ejemplo, líquida.

20

En otra realización preferida de la presente invención, las composiciones de micromezclas se formulan para contener también moléculas cargadas tales como compuestos anfifílicos catiónicos o aniónicos que incluyen copolímeros de bloque hidrófilo-hidrófobo con unidades de repetición cargadas

25

respectivamente. En otro aspecto de esta invención los surfactantes anfifílicos catiónicos o aniónicos se pueden agregar en las composiciones plaguicidas.

5 **Los plaguicidas**

Los plaguicidas que se pueden usar en la presente invención incluyen, por ejemplo, insecticidas, herbicidas, fungicidas, miticidas y nematocidas. Los plaguicidas son ingredientes
10 activos en las composiciones de micromezclas de esta invención. Para los plaguicidas el log P preferido es por lo menos 0, preferentemente por lo menos 1, y más preferentemente por lo menos 2. Los plaguicidas representativos incluyen en forma no taxativa los ingredientes activos enumerados en la
15 siguiente tabla:

*** Basado en el logP
asignado al tolueno de
2,605 y al trifenileno de
6,266 ***

Estandarizado internamente
con tolueno y trifenileno

Compuesto	pH=2		pH=7	
	Promedio	STD	Promedio	STD
Piraclostrobina	4,530	0,002	4,487	0,003
Propiconazol	3,301	0,001	3,287	0,009
Hexaconazol	3,353	0,000	3,309	0,001

Clortalonil	4,357	0,006	4,234	0,002
Triflumizol	2,605	0,000	3,887	0,001
Difenconazol	4,078	0,000	4,017	0,002
Flutriafol	2,123	0,006	2,039	0,001
Azoxistrobina	3,074	0,000	3,050	0,005
Tebuconazol	3,445	0,001	3,488	0,002
Febenuconazol	3,716	0,006	3,730	0,005
Tolifluanid	3,934	0,011	3,930	0,000
Fluazinam	5,033	0,002	4,719	0,008
Prowl	5,108	0,004	5,101	0,006
Tolclofos-metilo	4,416	0,004	4,418	0,001
Trifluran	5,108	0,000	5,084	0,003
Octanoato de Ioxinil	5,668	0,022	5,598	0,002
Butaclor	4,125	0,003	4,152	0,011
Dinocap	5,457	0,003	5,428	0,007
Clodinofof-Propargil	4,519	0,001	4,522	0,002
Diflufenican	4,807	0,008	4,760	0,014
Pentacloronitrobenceno	5,387	0,001	5,339	0,006
Carfentrazona-etilo	3,989	0,002	4,018	0,012
Ditiopir	4,315	0,008	4,284	0,006
Fluazifop-butil	4,437	0,005	4,418	0,002
Trisulfuron-metilo	3,542	0,005	0,510	0,003
Cletodim	4,245	0,019	0,813	0,025
Miclobutanil	2,436	#DIV/0!	2,798	0,008

Los insecticidas incluyen, por ejemplo, Bifenazato, Quinalfos, Tebupirimfos, Pirimifos-metilo, Azinfos-etilo, Fentoato, Endrina, Dieldrina, Endosulfan, Fentión, Diazinon, Fonofos, Clorpirifos metilo, Sulfluramid, Isoxation, Cadusafos,

5 Milbemectina A4, Milbemectina A3, Bioaletrina, isómero de S-ciclopentenilo Bioaletrina, Aletrina, Terbufos, Tiobencarb, Orbencarb, Buprofezina, Cumafos, Metoxifenoazida, Tetrametrina, Tetrametrina [isómeros de (1R)], Foxim, Fosadona, Tebufenoazida, Propargita, Piridaben, Teflubenzuron,

10 Fenoxicarb, Clorpirifos, Profenofos, Piretrinas, Cromafenozida, Etion, Heptaclor, Butralina, Bistrifluron, Cihexatina, Amitraz, Clorfenapir, Piriproxifeno, Temefos, Protiofos, Fenpropatrina, Lufenuron, Resmetrina, Bioresmetrina, Novaluron, Teflutrina, Dicofol, Hexaflumuron,

15 Diafentiuron, Lambda-cihalotrina, Dinocap, Cihalotrina, Dinocap, Fenpiroximato, Flucitrinato, Cipermetrina, Teta-cipermetrina, Zeta-cipermetrina, Alfa-cipermetrina, Beta-cipermetrina, Kinopreno, Ciflutrina, Beta-ciflutrina, Deltametrina, DDT, Esfenvalerato, Fenvalerato, Permetrina,

20 Etofenprox, Bifentrina, Tralometrina, Acrinatrina, Taufluvalinato, y Acequinocil.

Los herbicidas incluyen, por ejemplo, Cafenstrol, Flamprop-M-metilo, Mefenacet, Metosulam, Cloransulam-metilo, MCPA-

25 tioetilo, Oxadiargilo, Napropamida, Carfentrazona-etilo,

Piriminobac-metilo, Dinitramina, Pirazoxifeno, Clodinafop-
 propargil, Disulfoton, Diflubenzuron, Butaclor, Bromofenoxim,
 Fluacripirim, Isoxabeno, Triflumuron, Butilato, Bromobutida,
 Neburon, Triflusulfuron-metilo, Isofenfos, Cicloxidim,
 5 Fluroxipur-meptil, Daimuron, Fluazifop, Naproanilida,
 Pirimifos-etilo, Piraflufen-etilo, Anilofos, Cinmetilina,
 Bensulida, Fluridona, Setoxidim, Ditiopir, Etalfluralina,
 Flamprop-M-isopropilo, Pirazolinato, Trialato, Flucloralina,
 Quizalofop-ácido, Propaquizaafop-ácido, Aclonifeno,
 10 Prosulfocarb, Fenoxaprop-P, Haloxifop, Pendimetalina,
 Cletodim, Prodiamina, Oxadiazon, Fluoroglicofeno, Clomeprop,
 Bispiribac, Haloxifop-metilo, Trifluralina, Benfluralina,
 Butralina, Cinidon-etilo, Acifluorfenosodio, Acifluorfenosodio,
 Diclofop, Piributicarb, Diflufenican, Bifenox, Cihalofof-
 15 butilo, Quizalofop-etilo, Quizalofop-P-etilo, Haloxifop-
 etotilo, Fenoxaprop-P-etilo, Sulcofuron, Diclofop-metilo,
 Butroxidim, Bromoxinil octanoato, Fluoroglicofeno-etilo,
 Picolinafeno, Flumiclorac-pentilo, Clefoxidim o clefoxidim,
 Lactofeno, Fluazifop-butilo, Fluazifop-P-butilo, Oxifluorfenosodio,
 20 octanoato de Ioxinil, Flumetralina, Oxaziclomefona, MCPA-2-
 etilhexilo, y Propaquizaafop.

Los fungicidas incluyen, por ejemplo, Tolilfluanid, Bifenilo,
 Zoxamida, Fluroxipur-meptilo, Etirimol, Tecnaceno,
 25 Diflumetorim, Penconazol, Ipconazol, Clozolinato,

Pentaclorofenol, Edifenfos, Fthalida, Siltiofam, Tolclofos-
metilo, Quintoceno, KTU 3616, Flusulfamida, Dimetomorf,
Procloraz, Pencicuron, fumarato de Oxpoconazol, Espiroxamina,
Difenoconazol, Metominostrobina, Piperalina, Piributicarb,
5 Azoxistrobina, Fluazinam, Fenpropimorf, Fenpropidina, Dinocap,
Dodemorf, Tridemorf, y ácido oleico.

Los nematicidas incluyen, por ejemplo, Isazofos, Etoprofos,
Triazofos, Cadusafos, y Terbufos.

10

Éstos y otros plaguicidas solos o en combinación se pueden
usar en las composiciones plaguicidas de esta invención.
Además, si el log P del plaguicida es alto, es decir, en el
orden de 2 o superior, es posible que el plaguicida también
15 funcione como el segundo compuesto hidrófobo en las
composiciones plaguicidas, en cuyo caso la micromezcla
comprende el compuesto anfifílico y el plaguicida.
Preferentemente, los plaguicidas usados en la presente son
poco solubles en agua. Son particularmente preferidos los
20 plaguicidas que son insolubles en agua.

Copolímeros de bloques hidrófilo-hidrófobo

En una realización preferida la invención se relaciona con
25 copolímeros de bloque anfifílicos que comprenden por lo menos

un bloque hidrófilo y por lo menos un bloque hidrófobo unidos uno a otro (también denominados aquí copolímeros de bloque hidrófilo-hidrófobo). Sin seguir los aspectos generales de esta invención, a continuación se describen ejemplos de
5 polímeros y bloques de polímeros hidrófilos e hidrófobos que se pueden usar en diferentes combinaciones unos con otros para formar copolímeros de bloques hidrófilo-hidrófobo. Los expertos en el arte pueden sintetizar éstos y otros polímeros que se pueden usar en la presente invención para preparar las
10 composiciones plaguicidas.

Polímeros y bloques de polímeros hidrófilos

Los bloques hidrófilos pueden ser polímeros no iónicos,
15 polímeros aniónicos (polianiones), polímeros catiónicos (policationes), polímeros catiónicos/aniónicos (polianfolitos) y polímeros zwitteriónicos (polizwiteriones). Cada uno de estos polímeros o bloques de polímeros pueden ser un homopolímero o un copolímero de dos o más monómeros diferentes.

20

Ejemplos de polímeros hidrófilos y bloques de polímeros hidrófilos no iónicos de acuerdo con la invención incluyen, en forma no taxativa, polímeros que comprenden unidades de repetición derivadas de uno o varios monómeros diferentes
25 tales como: ésteres de ácidos carboxílicos o dicarboxílicos

etilénicos insaturados o derivados N-sustituidos de los ésteres de los ácidos carboxílicos o dicarboxílicos etilénicos insaturados, amidas de ácidos carboxílicos insaturados, acrilato y metacrilato de 2-hidroxietilo, metacrilato de 2-
5 hidroxipropilo, acrilamida, metacrilamida, óxido de etileno (también denominado etilenglicol u oxietileno), monómeros de vinilo (tales como vinilpirrolidona). Los ejemplos de polímeros y bloques de polímeros hidrófilos no iónicos incluyen, en forma no taxativa, óxido de polietileno (también
10 denominado polietilenglicol o polioxietileno), polisacárido, poliacrilamida, polimetacrilamida, poli(2-hidroxipropil metacrilato), poliiglicerol, alcohol polivinílico, polivinil pirrolidona, N-óxido de polivinilpiridina, copolímero de N-óxido de vinilpiridina y vinilpiridina, polioxazolina, o
15 poliacroilmorfolina o los derivados de ellos. Cada uno de los polímeros y bloques de polímeros hidrófilos no iónicos pueden ser un copolímero que contiene más de un tipo de unidades monoméricas que incluyen una combinación de por lo menos una unidad no iónica hidrófila con por lo menos una de las
20 unidades cargadas o hidrófobas. Sin limitar el aspecto general de esta invención se prefiere que la parte de las unidades cargadas o hidrófobas sea relativamente baja de manera tal que el polímero o bloque de polímero mantenga su carácter mayormente no iónico o hidrófilo.

Ejemplos de polianiones y bloques de polianiones incluyen, en forma no taxativa, polímeros y sus sales que comprenden unidades derivadas de un o más monómeros que incluyen: ácidos monocarboxílicos etilénicos insaturados, ácidos dicarboxílicos etilénicos insaturados, monómeros etilénicos que comprenden un grupo ácido sulfónico, sus sales de metales alcalinos y de amonio. Ejemplos de estos monómeros incluyen ácido acrílico, ácido metacrílico, ácido aspártico, ácido alfa-acrilamidometilpropanosulfónico, ácido 2-acrilamido-2-metilpropanosulfónico, ácido citrazínico, ácido citracónico, ácido trans-cinámico, ácido 4-hidroxí cinámico, ácido trans-glutacónico, ácido glutámico, ácido itacónico, ácido fumárico, ácido linolénico, ácido maleico, ácidos nucleicos, ácido trans-beta-hidromucónico, ácido trans-trans-mucónico, ácido oleico, ácido 1,4-fenilendiacrílico, fosfato ácido 2-propeno-1-sulfónico, ácido ricinoleico, ácido 4-estireno sulfónico, ácido estirenosulfónico, metacrilato de 2-sulfoetilo, ácido trans-traumático, ácido vinilsulfónico, ácido vinilbencenosulfónico, ácido vinil fosfórico, ácido vinilbenzoico y ácido vinilglicólico y similares así como dextrano carboxilado, dextrano sulfonado, heparina y similares. Los bloques de polianiones tienen varios grupos ionizables que pueden formar una carga negativa neta. Preferentemente, los bloques de polianiones tienen por lo menos 3 cargas positivas, más preferentemente, por lo menos 6,

aún más preferentemente, por lo menos 12. Los ejemplos de polianiones incluyen, en forma no taxativa: ácido polimaleico, ácido poliaspártico, ácido poliglutámico, polilisina, ácido poliacrílico, ácido polimetacrílico, poliaminoácidos y similares. Los polianiones y bloques de polianiones pueden producirse mediante la polimerización de monómeros que ellos mismos pueden no ser aniónicos o hidrófilos, tales como por ejemplo, metacrilato de terc-butilo o anhídrido citracónico, y luego convertirse en una forma de polianión mediante diferentes reacciones químicas de las unidades monoméricas, por ejemplo hidrólisis, que deriva en la aparición de grupos ionizables. La conversión de las unidades monoméricas puede ser incompleta, derivando en un copolímero donde una parte de las unidades copoliméricas no tienen grupos ionizables, tales como por ejemplo, un copolímero de metacrilato de terc-butilo y ácido metacrílico. Cada uno de los polianiones y bloques de polianiones puede ser un copolímero que contiene más de un tipo de unidades monoméricas, que incluyen una combinación de unidades aniónicas con por lo menos otro tipo de unidades que incluyen unidades aniónicas, unidades catiónicas, unidades zwitteriónicas, unidades no iónicas hidrófilas o unidades hidrófobas. Dichos polianiones y bloques de polianiones se pueden obtener mediante la copolimerización de más de un tipo de monómeros químicamente diferentes. Sin limitar el aspecto general de esta invención, se prefiere que la parte de las

unidades no aniónicas sea relativamente baja, de manera tal que el polímero o bloque polimérico conserve el carácter mayormente aniónico e hidrófilo.

- 5 Ejemplos de policationes y bloques de policationes incluyen, en forma no taxativa: polímeros y sus sales que comprenden unidades derivadas de uno o varios monómeros que son: aminas primarias, secundarias y terciarias, cada una de las cuales puede ser parcial o totalmente cuaternada formando las sales
- 10 de amonio cuaternario. Ejemplos de estos monómeros incluyen aminoácidos catiónicos (tales como lisina, arginina, histidina), alquileniminas (tales como etilenimina, propilenimina, pentilenimina, hexilenimina, y similares), espermina, monómeros de vinilo (tales como vinilcaprolactama,
- 15 vinilpiridina, y similares), acrilatos y metacrilatos (tales como acrilato de N,N-dimetilaminoetilo, metacrilato de N,N-dimetilaminoetilo, acrilato de N,N-dietilaminoetilo, metacrilato de N,N-dietilaminoetilo, metacrilato de t-butilaminoetilo, haluro de acriloxietiltrimetil amonio, haluro
- 20 de acriloxietildimetilbencilo, haluro de metacrilamidopropiltrimetil amonio y similares), monómeros de alilo (tales como cloruro de dimetil dialil amonio), ionenos alifáticos, heterocíclicos o aromáticos. Los bloques de policationes tienen varios grupos ionizables que pueden formar
- 25 una carga positiva neta. Preferentemente, los bloques de

policationes tienen por lo menos 3 cargas negativas, más preferentemente por lo menos 6, aún más preferentemente por lo menos 12. Los policationes y bloques de policationes pueden producirse mediante polimerización de monómeros que ellos mismos pueden no ser catiónicos, tales como por ejemplo, 4-vinilpiridina, y luego convertirse en una forma de policación mediante diferentes reacciones químicas de las unidades monoméricas, por ejemplo, mediante alquilación, que derivan en la aparición de grupos ionizables. La conversión de las unidades monoméricas puede ser incompleta, derivando en un copolímero que tiene una parte de las unidades que no tienen grupos ionizables, tal como por ejemplo, un copolímero de vinilpiridina y haluro de N-alquilvinilpiridinio. Cada uno de los policationes o bloques de policationes puede ser un copolímero que contiene más de un tipo de unidades monoméricas que incluyen una combinación de unidades catiónicas con por lo menos otro tipo de unidades que incluyen unidades catiónicas, unidades aniónicas, unidades zwitteriónicas, unidades aniónicas hidrófilas o unidades hidrófobas. Dichos policationes y bloques de policationes se pueden obtener mediante la copolimerización de más de un tipo de monómeros químicamente diferentes. Sin limitar el aspecto general de esta invención se prefiere que la parte de las unidades no catiónicas sea relativamente baja de manera tal que el polímero o bloque polimérico conserve su carácter mayormente catiónico. Ejemplos

de policationes disponibles incluyen polietilenimina, polilisina, poliarginina, polihistidina, polivinil piridina y sus sales de amonio cuaternario, copolímeros de vinilpirrolidona y metacrilato de dimetilaminometilo (Agrimer) y copolímeros de vinilcaprolactama, vinilpirrolidona y metacrilato de dimetilaminoetilo existentes en ISP, cloruro de hidroxipropiltrialmonio de guar y cloruro de hidroxipropiltrialmonio de hidroxipropil guar (Jaguar) disponible en Rhodia, copolímeros de 2-metacrilato-oxietil fosforil colina y cloruro de 2-hidroxi-3-metacrilato-oxipropiltrimetilamonio (Policuaturnio 64) disponible en NOF Corporation (Tokio, Japón), cloruro de N,N-dimetil-N-2-propenilo o cloruro de N,N-dimetil-N-2-propenil-2-propen-1-amonio (Policuaturnio 7), polímeros de hidroxietil celulosa cuaternada con sustitución de trimetilamonio y dimetildodecil amonio disponibles en Dow, copolímero cuaternado de vinilpirrolidona y metacrilato de dimetilaminoetilo (Policuaturnio 11), copolímeros de vinilpirrolidona y vinilimidazol cuaternado (Policuaturnio 16 y Policuaturnio 44), copolímero de vinilcaprolactama, vinilpirrolidona y vinilimidazol cuaternado (Policuaturnio 46) disponibles en BASF, sales de amonio cuaternario de hidroxietilcelulosa que reaccionó con epóxido de trimetilamonio sustituido (Policuaturnio 10) disponible en Dow.

- Ejemplos de polianfolitos y bloques de polianfolitos incluyen, en forma no taxativa: polímeros que comprenden por lo menos un tipo de unidad que contiene un grupo ionizable aniónico y por lo menos un tipo de unidad que contiene un grupo ionizable catiónico derivado de diferentes combinaciones de monómeros contenidos en polianiones y policationes como se describió anteriormente. Por ejemplo, los polianfolitos incluyen copolímeros de cloruro de [(metacrilamido)propil]-trimetilamonio y sulfonato de estireno de sodio y similares.
- 10 Cada uno de los polianfolitos y bloques de polianfolitos puede ser un copolímero que incluye combinaciones de unidades aniónicas y catiónicas con por lo menos otro tipo de unidades que incluyen unidades zwitteriónicas, unidades aniónicas hidrófilas o unidades hidrófobas.
- 15 Los polímeros y bloques de polímeros zwitteriónicos incluyen, en forma no taxativa polímeros que comprenden unidades derivadas de uno o varios monómeros zwitteriónicos, que incluyen: monómeros de tipo de betaína, tales como N-(3-sulfopropil)-N-metacriloil-etoxietil-N,N-dimetilamonio
- 20 betaína, N-(3-sulfopropil)-N-metacril-amidopropil-N,N-dimetilamonio betaína, monómeros de tipo de fosforilcolina tales como 2-metacriloiloxietil fosforilcolina; sal interior de fosfato de 2-metacriloiloxi-2'-trimetil-amoniometilo, 3-
- 25 dimetil(metacriloiloxietil)amonio-propanosulfonato, fosfato de

1,1'-binaftil-2,2'-dihidrógeno y otros monómeros que contienen grupos zwiteriónicos. Cada uno de los polímeros y bloques de polímeros zwiteriónicos puede ser un copolímero que contiene combinaciones de unidades zwiteriónicas con por lo menos otro
5 tipo de unidades, que incluyen unidades aniónicas, unidades catiónicas, unidades no iónicas hidrófilas o unidades hidrófobas. Sin limitar el aspecto general de esta invención, se prefiere que la parte de las unidades no zwiteriónicas sea relativamente baja de manera tal que el polímero o bloque
10 polimérico conserve su carácter mayormente zwiteriónico.

En general se cree que los grupos funcionales de de polianiones, policationes, polianfolatos y algunos polizwiteriones pueden ionizarse o disociarse en un medio
15 acuoso, derivando en la formación de cargas en una cadena polimérica. El nivel de ionización depende de la naturaleza química de las unidades monoméricas ionizables, de las unidades monoméricas vecinas presentes en estos polímeros, de la distribución de estas unidades dentro de la cadena
20 polimérica, y de los parámetros del medio, que incluyen el pH, la composición química y la concentración de los solutos (tales como la naturaleza y la concentración de otros electrolitos presentes en la solución), la temperatura y otros parámetros. Por ejemplo, los poliácidos, tales como el ácido
25 poliacrílico son están cargados más negativamente a un pH más

alto y están cargados menos negativamente o descargados a un pH más bajo. Las polibases, tales como la polietilenimina están cargados más positivamente a un pH más bajo y están cargados menos positivamente o descargados a un pH más alto.

- 5 Los polianfolatos, tales como los copolímeros del ácido metacrílico y el metacrilato de poli(dimetilamino)-etilo pueden estar cargados positivamente a un pH más bajo, descargados a un pH intermedio y cargado negativamente a un pH más alto. Sin desear para limitar esta invención a una teoría
- 10 específica, en general se cree que la aparición de cargas en una cadena polimérica hace a dicho polímero más hidrófilo y menos hidrófobo y viceversa. La desaparición de cargas hace al polímero más hidrófobo y menos hidrófilo. Además, en general, cuanto más hidrófilos son los polímeros más solubles en agua
- 15 son. En cambio, cuanto más hidrófobos son los polímeros menos solubles en agua son.

Polímeros y bloques de polímeros hidrófobos

- 20 Ejemplos de polímeros o bloques hidrófobos incluyen, en forma no taxativa: polímeros que comprenden unidades derivadas de monómeros que son: óxido de alquilenos diferentes del óxido de polietileno, tales como óxido de propileno u óxido de butileno, ésteres de ácido acrílico y de ácido metacrílico con
- 25 alcoholes de C₁-C₁₂ hidrogenados o fluorados, nitritos de

vinilo que tienen de 3 a 12 átomos de carbono, ésteres de vinilo de ácido carboxílico, haluros de vinilo, vinilamina amidas, monómeros etilénicos insaturados que comprenden un grupo amino secundario o terciario, o monómeros etilénicos 5 insaturados que comprenden un grupo heterocíclico que comprende nitrógeno o estireno. Ejemplos de bloques hidrófobos preferidos incluyen polímeros que comprenden unidades derivadas de monómeros que son: acrilato de metilo, acrilato de etilo, acrilato de propilo, acrilato de n-butilo, acrilato 10 de isobutilo, acrilato de 2-etilhexilo, acrilato de t-butilo, metacrilato de metilo, metacrilato de etilo, metacrilato de n-butilo, metacrilato de isobutilo, acrilonitrilo, metacrilonitrilo, acetato de vinilo, versatato de vinilo, propionato de vinilo, vinilformamida, vinilacetamida, 15 vinilpiridinas, vinilimidazol, (met)acrilatos de aminoalquilo, aminoalquil(met)acrilamidas, acrilato de dimetilaminoetilo, metacrilato de dimetilaminoetilo, acrilato de di-terc-butilaminoetilo, metacrilato de di-terc-butilaminoetilo, dimetilaminoetilacrilamida o dimetilaminoetil-metacrilamida. 20 Los polímeros y bloques de polímeros hidrófobos incluyen poli(.beta.-bencil L-aspartato), poli(.gamma.-bencil L-glutamato), poli(beta.-aspartato sustituido), poli(.gamma.-glutamato sustituido), poli(L-leucina), poli(L-valina), poli(L-fenilalanina), poliamino ácidos hidrófobos, 25 poliestireno, polialquilmetacrilato, polialquilacrilato,

polimetacrilamida, poliacrilamida, poliamidas, poliésteres (tales como ácido poliláctico), óxido de polialquileno diferente de óxido de polietileno, tal como óxido de polipropileno (también denominado polipropilenglicol o polioxipropileno) y poliolefinas hidrófobas. Los polímeros o bloques de polímeros hidrófobos pueden ser homopolímeros o copolímeros que contienen más de un tipo de unidades monoméricas que incluyen una combinación de unidades hidrófobas con por lo menos otro tipo de unidades que incluyen unidades aniónicas, unidades catiónicas, unidades zwitteriónicas, o unidades no iónicas hidrófilas. Sin limitar el aspecto general de esta invención se prefiere que la parte de las unidades no hidrófobas sea relativamente baja de manera tal que el polímero o el bloque de polímero conserve su naturaleza mayormente hidrófoba. Los polímeros hidrófobos que contienen una cantidad pequeña de grupos iónicos se denominan ionómeros. Los polímeros y los bloques de polímeros hidrófobos que son útiles en la presente invención también pueden contener grupos ionizables y unidades de repetición que no están cargadas e hidrófobas en ciertas condiciones ambientales, que incluyen las condiciones en las cuales se preparan las composiciones plaguicidas, se diluyen con agua para la aplicación, o después de la aplicación en el medio sobre la planta, el suelo y similares.

Copolímeros de bloques hidrófilo-hidrófobo

Ejemplos del copolímero de bloque que contienen bloques hidrófilos e hidrófobos incluyen en forma no taxativa un
5 copolímero de bloques de óxido de polietileno-poliestireno, un
copolímero de bloques de óxido de polietileno-polibutadieno,
un copolímero de bloques de óxido de polietileno-poliisopreno,
un copolímero de bloques de óxido de polietileno-
polipropileno, copolímero de óxido de polietileno-polietileno,
10 copolímero de bloques de óxido de polietileno-poli(β -
bencilaspartato), copolímero de bloques de óxido de
polietileno-poli(γ -bencilglutamato), copolímero de bloques de
óxido de polietileno-poli(alanina), copolímero de bloques de
óxido de polietileno-poli(fenilalanina), copolímero de bloques
15 de óxido de polietileno-poli(leucina), copolímero de bloques
de óxido de polietileno-poli(isoleucina), copolímero de óxido
de polietileno-poli(valina), copolímero de bloques de ácido
poliacrílico-poliestireno, copolímeros de bloques de ácido
poliacrílico-polibutadieno, copolímero de ácido poliacrílico-
20 poliisopreno, copolímero de ácido poliacrílico-polipropileno,
copolímero de bloques de ácido poliacrílico-polietileno,
copolímero de bloques de ácido poliacrílico-poli(β -
bencilaspartato), copolímero de bloques de ácido poliacrílico-
poli(γ -bencilglutamato), copolímero de bloques de ácido

poliacrílico-poli(alanina), copolímero de bloques de ácido
poliacrílico-poli(fenilalanina), copolímero de bloques de
ácido poliacrílico-poli(leucina), copolímero de bloques de
ácido poliacrílico-poli(isoleucina), copolímero de bloques de
5 ácido poliacrílico-poli(valina), copolímero de bloques de
ácido polimetacrílico-poliestireno, copolímero de bloques de
ácido polimetacrílico-polibutadieno, copolímero de bloques de
ácido polimetacrílico-poliisopreno, copolímero de bloques de
ácido polimetacrílico-polipropileno, copolímero de bloques de
10 ácido polimetacrílico-polietileno, copolímero de ácido
polimetacrílico-poli(β -bencilaspartato), copolímero de bloques
de ácido polimetacrílico-poli(γ -bencilglutamato), copolímero de
bloques de ácido polimetacrílico-poli(alanina), copolímeros de
bloques de ácido polimetacrílico-poli(fenilalanina),
15 copolímero de bloques de ácido polimetacrílico-poli(leucina),
copolímero de bloques de ácido polimetacrílico-
poli(isoleucina), copolímero de bloques de ácido
polimetacrílico-poli(valina), copolímero de bloques de poli-
(N-vinilpirrolidona)-poliestireno, copolímero de bloques de
20 poli(N-vinilpirrolidona)-polibutadieno, copolímero de bloques
de (N-vinilpirrolidona)-poliisopreno, copolímero de poli(N-
vinilpirrolidona)-polipropileno, copolímero de bloques de
poli(N-vinilpirrolidona)-polietileno, copolímero de bloques de
poli(N-vinilpirrolidona)-poli(β -bencilaspartato), copolímero de

bloques de poli(N-vinilpirrolidona)-poli(γ -bencilglutamato),
copolímero de bloques de poli(N-vinilpirrolidona)-
poli(alanina), copolímero de bloques de poli(N-
vinilpirrolidona)-poli(fenilalanina), copolímero de bloques de
5 poli(N-vinilpirrolidona)-poli(leucina), copolímero de bloques
de poli(N-vinilpirrolidona)-poli(isoleucina), copolímero de
bloques de poli(N-vinilpirrolidona)-poli(valina), copolímero
de bloques de poli(ácido aspártico)-poliestireno, copolímero
de bloques de poli(ácido aspártico)-polibutadieno, copolímero
10 de bloques de poli(ácido aspártico)-poliisopreno, copolímero
de bloques de poli(ácido aspártico)-polipropileno, copolímero
de bloques de poli(ácido aspártico)-polietileno, copolímero de
poli(ácido aspártico)-poli(β -bencilaspartato), copolímero de
bloques de poli(ácido aspártico)-poli(γ -bencilglutamato),
15 copolímero de bloques de poli(ácido aspártico)-poli(alanina),
copolímero de bloques de poli(ácido aspártico)-
poli(fenilalanina), copolímero de bloques de poli(ácido
aspártico)-poli(leucina), copolímero de bloques de poli(ácido
aspártico)-poli(isoleucina), copolímero de bloques de
20 poli(ácido aspártico)-poli8(valina), copolímero de bloques de
poli(ácido glutámico)-poliestireno, copolímero de bloques de
poli(ácido glutámico)-poliutadieno, copolímero de bloques de
poli(ácido glutámico)-poliisopreno, copolímero de bloques de
poli(ácido glutámico)-polipropileno, copolímero de bloques de

poli(ácido glutámico)-polietileno, copolímero de bloques de poli(ácido glutámico)-poli(β -bencilaspartato), copolímero de bloques de poli(ácido glutámico)-poli(γ -bencilglutamato), copolímero de bloques de poli(ácido glutámico)-poli(alanina),
5 copolímero de bloques de poli(ácido glutámico)-poli(fenilalanina), copolímero de bloques de poli(ácido glutámico)-poli(leucina), copolímero de bloques de poli(ácido glutámico)-poli(isoleucina) y copolímero de bloques de poli(ácido glutámico)-poli(valina). Ejemplos de copolímeros de
10 bloques hidrófilo-hidrófobo incluyen copolímeros que contienen grupos ionizables y unidades de repetición que no están cargadas y son hidrófobas en ciertas condiciones ambientales. Por ejemplo, el copolímero de bloque de poli[2-(metilacriloiloxi)etil-fosforilcolina - metacrilato de 2-
15 (diisopropilamino)etilo es sensible al pH: ambos bloques son relativamente hidrófilos a pH 2 pero al pH 6 o más alto del medio el bloque de metacrilato de 2-(diisopropilamino)etilo es relativamente hidrófobo, mientras que el bloque de poli(2-metacriloiloxi)etil fosforilcolina se mantiene hidrófilo.

20

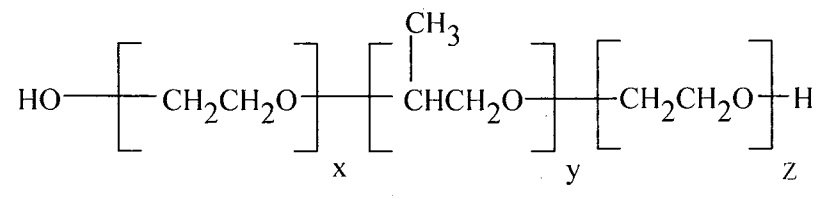
Los copolímeros de bloques útiles en esta invención pueden tener configuraciones diferentes de la cadena polimérica que incluyen ordenamientos diferentes de los bloques, tales como copolímeros de bloques lineales, copolímeros de injerto,

copolímeros de bloques de estrella, copolímeros de bloques dendríticos y similares. Los bloques hidrófilo e hidrófobo independientemente uno de otro pueden ser polímeros lineales, polímeros ramificados en forma aleatoria, copolímeros de bloques, copolímeros de injerto, polímeros de estrella, copolímeros de bloques de estrella, dendrímeros o tener otras arquitecturas, que incluyen combinaciones de las estructuras enumeradas anteriormente. El nivel de polimerización de los bloques hidrófilo e hidrófobo en forma independiente uno de otro es entre 3 y 100.000. Más preferentemente, el nivel de polimerización es entre 5 y 10.000, aún más preferentemente entre 10 y 1.000.

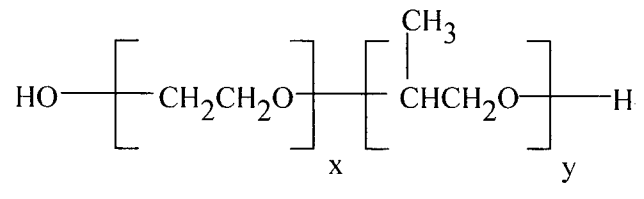
Copolímeros de Bloques de Óxido de Etileno y Otros Óxidos de Alquileno

En una realización preferida de la presente invención, los copolímeros de bloques anfifílicos que comprenden por lo menos un bloque hidrófilo no iónico y por lo menos un bloque hidrófobo se usan como compuestos anfifílicos. Dicho copolímero puede tener una cantidad diferente de las unidades de repetición en cada uno de los bloques así como una configuración diferente de la cadena polimérica, que incluye la cantidad, la orientación y la secuencia de los bloques poliméricos. Otros óxidos de alquileno incluyen, por ejemplo,

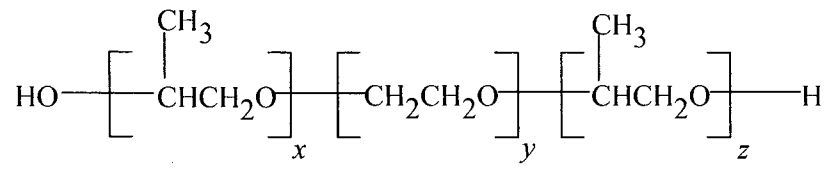
óxido de propileno, óxido de butileno, óxido de ciclohexeno, y
óxido de estireno. Sin desear limitar el aspecto general de
esta invención, en la siguiente sección se describe, a modo de
ejemplo, una clase de dichos compuestos anfifílicos los
5 copolímeros de bloques de óxido de etileno y óxido de
propileno que tienen la fórmula:



(I)

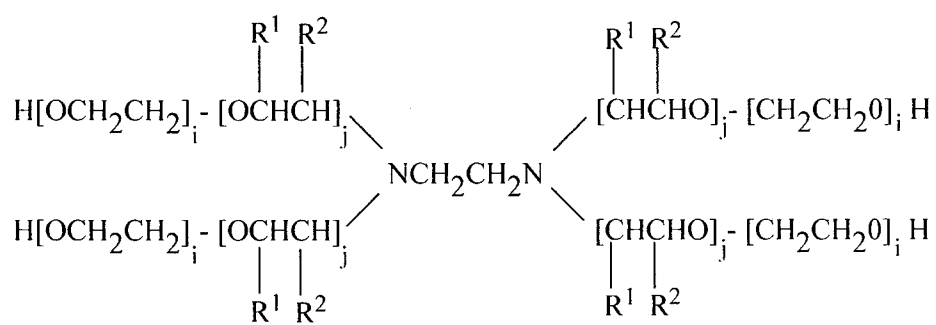


10 (II)

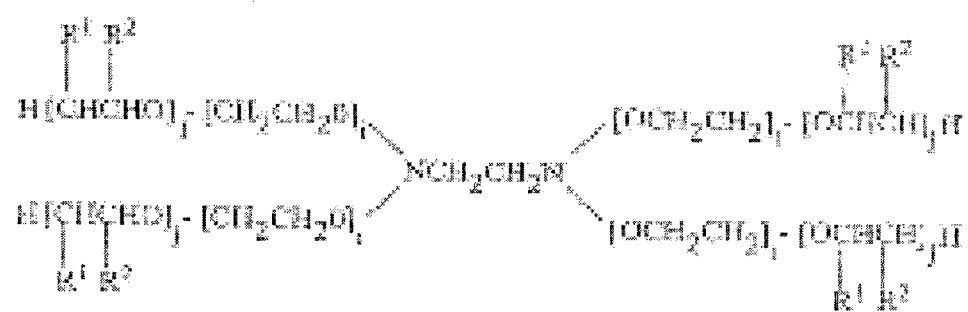


(III)

o



(IV)



(IV A)

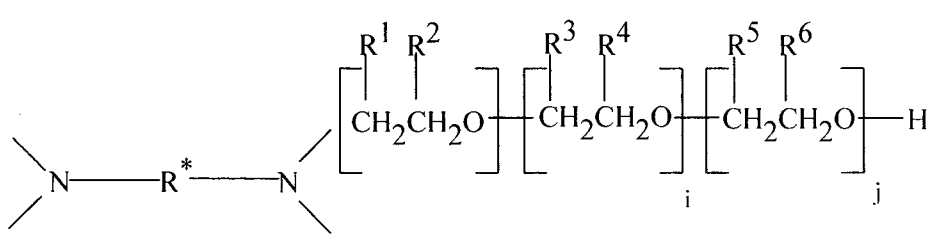
en donde x, y, z, i y j. tienen valores de 2 a 800,
5 preferentemente de 5 a 200, más preferentemente de 5 a 80, y
en donde para cada par de R¹, R², uno es hidrógeno y el otro es
un grupo metilo.

Las fórmulas (I) a (III) están sobresimplificadas en que, en
10 la práctica, la orientación de los radicales de isopropileno
dentro del bloque de óxido de polipropileno puede ser
aleatoria o regular. Esto se indica en la fórmula (IV), que es
más completa. Dichos compuestos óxido de polietileno-óxido de
polipropileno han sido descritos por Santon, Am. Perfumer
15 Cosmet. 72(4):54-58 (1958); Schmolka, Loc. cit. 82(7):25
(1967); Schick, Non-ionic Surfactants, pp. 300-371 (Dekker,

NY, 1967). Muchos de dichos compuestos están comercialmente disponibles con nombres comerciales genéricos tales como "poloxámeros", "plurónicos" y "simperónicos". Los polímeros plurónicos dentro de la fórmula B-A-B suelen denominarse plurónicos "invertidos", "plurónico R" o "meroxapol". El
5 plurónicos "invertidos", "plurónico R" o "meroxapol". El polímero "polioxamina" de la fórmula (IV) está disponible en BASF (Wyandotte, MI) con la marca Tetronic®. El orden de los bloques de óxido de polietileno y óxido de polipropileno representados en la fórmula (IV) se puede invertir (fórmula
10 (IV-A)), creando Tetronic R®, también disponible en BASF. Véase Schmolka, J. Am. Oil Soc., 59:110 (1979). Los copolímeros de bloques de óxido de polietileno-óxido de polipropileno también se pueden diseñar con bloques hidrófilos que comprenden una mezcla aleatoria de unidades de repetición
15 de óxido de etileno y óxido de propileno. Para mantener el carácter hidrófilo del bloque, predominará el óxido de etileno. En forma similar, el bloque hidrófobo puede ser una mezcla de unidades de repetición de óxido de etileno y óxido de propileno. Dichos copolímeros están disponibles en BASF con
20 la marca Pluradot®.

El plurónico unido a diamina de la fórmula (IV) también puede ser un miembro de la familia de los polímeros de óxido de

polietileno-óxido de polipropileno unido a diamina de la fórmula:



(V)

5 En donde las líneas de puntos representan copias simétricas del poliéter que se extiende desde el segundo nitrógeno, R* es un alquileo de 2 a 6 carbonos, un cicloalquileo de 5 a 8 carbonos o fenileno, para R¹ y R², (a) ambos son hidrógeno o
10 (b) uno es hidrógeno y el otro es metilo, para R³ y R⁴ (a) ambos son hidrógeno o (b) uno es hidrógeno y el otro es metilo, si ambos de R³ y R⁴ son hidrógeno, entonces uno de R⁵ y R⁶ es hidrógeno, y el otro es metilo, y si uno de R³ y R⁴ es metilo, entonces tanto R⁵ como R⁶ son hidrógeno.

15 Los expertos en el arte reconocerán, a la luz de la discusión de la presente, que aún cuando la práctica de la invención se confine a, por ejemplo, compuestos de óxido de polietileno-óxido de polipropileno, los ejemplos de fórmulas precedentes
20 son demasiado limitantes. Por lo tanto, las unidades que constituyen el primer bloque no necesitan comprender

exclusivamente óxido de etileno. En forma similar, no todo el segundo tipo de bloque necesita comprender exclusivamente unidades de óxido de propileno. En cambio, los bloques pueden incorporar monómeros diferentes de aquellos definidos en las fórmulas (I)-(V), siempre que se mantengan los parámetros de esta realización. Por lo tanto, en el más simple de los ejemplos, por lo menos uno de los monómeros del bloque hidrófilo puede sustituirse con un grupo de cadena lateral como se describió previamente.

10

Además, los copolímeros de bloques pueden estar coronados en los extremos con grupos iónicos, tales como sulfato y fosfato. Los compuestos óxido de polietileno-óxido de polipropileno preferidos incluyen copolímeros de tres bloques de poli(etileno óxido)-poli(propileno óxido)-poli(etileno óxido) coronados en el extremo con grupos fosfato disponibles en Clariant Corporation.

20

En los copolímeros de bloques anfifílicos descritos por las fórmulas (I-V), el bloque de óxido de polipropileno tiene un peso molecular de 1000 a 20.000, preferentemente de entre 900 y 15.000, más preferentemente de entre 1.500 Dalton y 10.000 Dalton, aún más preferentemente entre 2.000 Dalton y 4.500 Dalton. El bloque de óxido de polietileno, independientemente

del bloque de óxido de polipropileno, tiene un peso molecular de 100 a 30.000.

Las fórmulas (I) a (IV) ejemplifican los copolímeros de bloque
5 anfifílicos con una configuración diferente de la cadena
polimérica. Numerosos de dichos copolímeros que tienen
estructuras diferentes de los bloques hidrófilo o hidrófobo o
configuraciones diferentes de la cadena polimérica están
disponibles y se pueden usar como compuestos anfifílicos para
10 preparar composiciones plaguicidas de esta invención. Dichos
compuestos anfifílicos contienen diferentes bloques
poliméricos hidrófilos e hidrófobos, que se ejemplificaron
anteriormente, que pueden ser catiónicos, aniónicos,
zwiteriónicos o no iónicos.

15

En un aspecto de esta invención, las mezclas de copolímeros de
ebloque de óxido de polietileno-óxido de polioxialquileno son
preferidas. En este caso las composiciones de micromezclas
preferidas comprenden por lo menos un copolímero de bloques
20 con un contenido de óxido de polietileno del 50% en peso o
más, que puede servir como un primer compuesto anfifílico, y
por lo menos un copolímero de bloques con un contenido de
óxido de polietileno inferior al 50% en peso, que puede servir
como un segundo compuesto. En la situación en la cual ambos
25 copolímeros de bloques de la mezcla son copolímeros de óxido

de polietileno-óxido de polipropileno, específicamente los copolímeros de tres bloques de PEO-PPO-PEO, se prefiere que uno de los copolímeros tenga un contenido de óxido de polietileno superior o igual al 70% y que el otro tenga un
5 contenido de óxido de polietileno de entre el 10% y el 50%, preferentemente entre el 15% y el 30%, y aún más preferentemente de entre el 25% y el 30%.

Surfactantes anfifílicos

10

El primer compuesto anfifílico de esta invención puede ser un surfactante anfifílico. Independientemente del primer compuesto, el segundo compuesto puede ser un surfactante anfifílico. Si el primer compuesto de la composición de esta
15 invención es un surfactante anfifílico no iónico y el segundo compuesto es un surfactante anfifílico no iónico, entonces tanto el primer compuesto como el segundo compuesto tienen un Punto de Turbidez de por lo menos 25°C, donde el Punto de Turbidez se determina mediante el Método de Normas Alemanas
20 (DIN 53917). Sin embargo, los surfactantes anfifílicos no iónicos, con cualquier valor del Punto de Turbidez, que incluye menos de 25°C, se pueden usar como parte de la composición además del primer y segundo compuesto.

Los surfactantes pueden ser no iónicos, catiónicos o aniónicos (por ejemplo, sales de ácidos grasos). El surfactante anfifílico puede ser polimérico y no polimérico. En una realización preferida, los surfactantes son no poliméricos.

- 5 Las propiedades funcionales de los surfactantes anfifílicos se pueden modificar cambiando la estructura química del grupo hidrófobo y la estructura del grupo hidrófilo vinculado al grupo hidrófobo, tal como la longitud o la magnitud de etoxilación, y por lo tanto, el HLB. Los surfactantes
- 10 adecuados también incluyen aquellos que contienen más de un grupo inicial, denominado surfactantes de Gemini.

Las principales clases de surfactantes útiles en esta invención incluyen en forma no taxativa alquilfenol

15 etoxilados, alcanol etoxilados, alquilaminas etoxiladas, ésteres de sorbitan y sus etoxilatos, aceites de castor etoxilados, copolímeros de bloques de óxido de etileno/óxido de propileno, copolímeros de alcanol/óxido de propileno/óxido de etileno.

20

Ejemplos de surfactantes disponibles en el arte de las formulaciones plaguicidas y que se pueden usar en composiciones de acuerdo con la invención incluyen, en forma

no taxativa, triglicéridos alcoxilados, alquil fenol

25 etoxilados, alcoholes grasos etoxilados, ácidos grasos

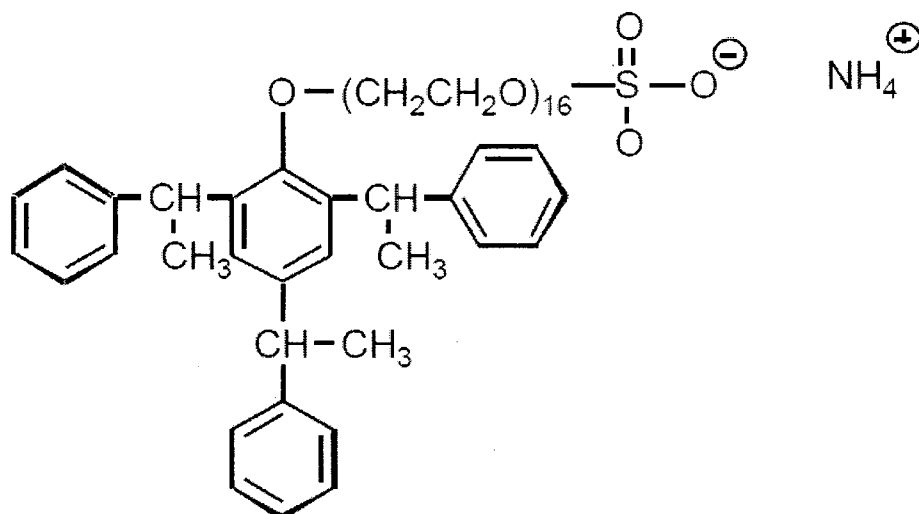
alcoxilados, poliglicósidos de alquilo alcoxilado, aminas grasas alcoxiladas, ésteres de polietilenglicol de ácidos grasos, ésteres de polioles etoxilados, ésteres de sorbitan, y similares. Por ejemplo, los siguientes surfactantes anfifílicos con diferentes longitudes de los grupos óxido de etileno y óxido de propileno están disponibles en Cognis:

aceite de castor etoxilado (Agnique CSO), aceite de soja etoxilado (Agnique SBO), aceite de semilla de colza alcoxilado (Agnique RSO), octilfenol y nonilfenol etoxilados (Agnique Op y Agnique NP), alcohol de C_{12-14} etoxilado, alcohol de C_{12-18} , alcohol de C_{6-12} , alcohol de C_{16-18} , alcohol de C_{9-11} , alcohol oleil-cetílico, alcohol decílico, alcohol iso-decílico, alcohol tri-decílico, alcohol octílico, alcohol estearílico (Agnique FOH); ácido oleico de C_{18} etoxilado (Agnique FAC); amina de coco etoxilado; amina de oleilo etoxilado; amina de sebo etoxilado; éster de metilo de C_8 etoxilado; triestirilfenoles etoxilados (Agnique TSP).

Los surfactantes no iónicos adecuados incluyen, en forma no taxativa, los compuestos formados mediante la etoxilación de alcoholes y alquilfenoles de cadena larga (que incluyen sorbitan y otros mono-, di-, y polisacáridos) o aminas y diaminas alifáticas de cadena larga. Preferentemente, la cantidad de unidades de óxido de etileno está en la gama de 3 a 50.

Los surfactantes anfifílicos preferidos incluyen éteres de n-alquilfenil polioxietileno, éteres de n-alquilo polioxietileno (por ejemplo, Triton®), ésteres de sorbitan (por ejemplo, Span®), surfactantes de éteres de poliglicol (Tergitol®),
5 polioxi-etilensorbitan (por ejemplo, Tween®), polisorbitan, monoéteres de glicol polioxietilado (por ejemplo, Brij®), lubrol, surfactantes de flúor polioxietilados (por ejemplo, surfactantes de flúor ZONYL®, disponibles en DuPont), copolímeros de bloques de tipo ABC (tales como Synperonic NPE
10 y la serie Atlas G de Uniqema), poliarilfenol etoxilado, con diferentes aniones que incluyen sulfato y fosfato.

Son particularmente preferidos los surfactantes aromáticos polioxietilados, tales como triestiril fenoles tales como los
15 surfactantes SOPROPHOR® disponibles en Rhodia. De éstos, los compuestos que contienen grupos sulfato y fosfato son preferidos. Ejemplos de los Soprophor comercialmente disponibles incluyen SOPROPHOR 4D 384 SOPROPHOR 3D-33, SOPROPHOR 3D33 LN, SOPROPHOR 796/P, SOPROPHOR BSU, SOPROPHOR
20 CY 8, SOPROPHOR FLK, SOPROPHOR S/40-FLAKE, SOPROPHOR TS/54, SOPROPHOR S25/80, SOPROPHOR S25, SOPROPHOR TS54, SOPROPHOR TS10, y SOPROPHOR TS29. SOPROPHOR 4D 384 (sulfato de 2,4,6-Tris[1-(fenil)etil]fenil-omega-hidroxipoli(oxietileno)) tiene la siguiente estructura:



Otros Soprophor tienen estructuras similares a la estructura que se mostró anteriormente, excepto que la longitud de las cadenas de óxido de etileno varía desde 3 a 50 unidades de repetición de óxido de etileno y el grupo sulfato puede reemplazarse con un grupo fosfato.

Preparación de Micromezcla

10

Las micromezclas se preparan combinando el primer compuesto anfifílico, por lo menos un segundo compuesto y el plaguicida (a menos que el segundo compuesto sea un plaguicida, en cuyo caso se usan solamente dos componentes) y agitando durante un período de tiempo adecuado. Es posible usar mezclas de más de un segundo compuesto, de los mismos grupos enumerados anteriormente, o de grupos diferentes. Los componentes

necesitan mezclarse íntimamente para formar la micromezcla. En un enfoque preferido, los componentes simplemente se funden juntos y se agitan para formar la micromezcla. En otro enfoque preferido, los componentes se disuelven en un solvente orgánico común, o compatible, y se agitan para formar la micromezcla. El solvente luego se evapora para aislar la micromezcla.

También se prefiere que el segundo compuesto sea un componente considerable de la composición, más del 0,1% en peso. La cantidad del segundo compuesto en la composición está preferentemente en la gama del 0,1% al 90% en peso de la composición, más preferentemente desde más del 10% hasta el 50%, aún más preferentemente desde más del 10% hasta el 30%.

La relación del primer compuesto anfifílico al segundo compuesto anfifílico en peso está en la gama de 1:1 a 20:1, preferentemente de 1:1 a 10:1. Si el segundo compuesto es un surfactante no polimérico definido en la presente, debe estar presente en la composición en una cantidad de por lo menos el 1% del peso del primer componente y preferentemente por lo menos el 10% en peso del primer componente. En composiciones líquidas de la realización preferida que contienen solventes orgánicos miscibles con agua agregados, dicho surfactante no polimérico debe estar presente en una cantidad de por lo menos el 10% en peso del primer componente.

La estabilidad de la micromezcla en la dispersión acuosa final durante las duraciones descritas anteriormente es crítica para el uso de las presentes composiciones plaguicidas. Se descubrió que cuando las composiciones plaguicidas se obtienen mezclando un compuesto anfifílico y un plaguicida, que sirve como el segundo compuesto, la cantidad del plaguicida debe mantenerse relativamente pequeña para mantener el tamaño de las partículas preferido, evitar la precipitación de los ingredientes activos y/o la descomposición de la dispersión de la micromezcla durante los períodos definidos. En dichas mezclas de dos componentes la cantidad del plaguicida preferentemente es inferior al 50 por ciento en peso de la mezcla, más preferentemente inferior al 30 por ciento, aún más preferentemente inferior al 20 por ciento, aún más preferentemente inferior al 10 por ciento. Si el segundo compuesto de la micromezcla es uno cualquiera de un homopolímero o un copolímero aleatorio, un compuesto anfifílico, una molécula hidrófoba diferente del plaguicida, y una molécula hidrófoba unida a un polímero hidrófilo, entonces se pueden usar cantidades generalmente mayores de los plaguicidas. Sin embargo, se prefiere que la cantidad de un plaguicida en dichas composiciones, que no sea más del 60 por ciento en peso, o preferentemente menos del 30 por ciento. Los copolímeros de bloques hidrófilo-hidrófobo y los surfactantes

anfifílicos no iónicos son preferidos ya que los segundos compuestos de las composiciones plaguicidas de esta invención.

Las micromezclas pueden romperse con cantidades pequeñas de
5 agua y en consecuencia no deben contener agua como un
componente o solvente agregado a menos que el agua se mezcle
con el solvente soluble en agua o el compuesto soluble en
agua. Específicamente, el contenido en micromezclas debe ser
inferior al 10% en peso, preferentemente inferior al 1% en
10 peso, aún más preferentemente inferior al 0,1%, aún más
preferentemente no se agrega agua. Se reconoce que los
componentes usados para preparar micromezclas tales como el
primer compuesto anfifílico, el segundo compuesto, los
ingredientes activos, los surfactantes y similares pueden
15 hidratarse. Por ejemplo, el agua se puede unir estrecha o
intrínsecamente a los surfactantes, polietilenglicol,
polipropilenglicol y similares. Dicha agua de hidratación
unida puede no romper las micromezclas. Las soluciones acuosas
o dispersiones coloidales del primer compuesto anfifílico, el
20 segundo compuesto o el plaguicida no debe usarse para preparar
micromezclas a menos que el agua luego se elimine mediante
cualquier método existente en el arte. Si el agua es
inevitable las micromezclas pueden estabilizarse agregando un
solvente orgánico miscible con agua o soluble en agua u otro
25 compuesto soluble en agua en la cantidad de por lo menos 2

partes en volumen del solvente o compuesto por cada 1 parte de agua, preferentemente 5 partes por cada 1 parte de agua, aún más preferentemente 10 partes por cada 1 parte de agua.

- 5 Los solventes miscibles con agua o solubles en agua u otros compuestos solubles en agua se pueden agregar a las composiciones de micromezclas para mejorar la miscibilidad de los componentes de la micromezcla y los ingredientes activos, o preparar formulaciones líquidas o en gel concentradas. Si el
- 10 solvente miscible con agua se agrega a la composición, preferentemente se agrega en la relación del agua:solvente superior a 1:2.

- Los solventes miscibles con agua o solubles en agua se pueden
- 15 agregar en cualquier etapa de la preparación de micromezcla. Los ejemplos de dichos solventes incluyen en forma no taxativa, ácido acético, acetona, actonitrilo, 1-butanol, 2-butanol, ciclohexanona, gamma-butirolactona, diacetona alcohol, dietoxol, dietilenglicol, sulfóxido de dimetilo,
- 20 etanol, etileneglicol, acetato de etilo, lactato de etilo, gluconolactona, glicerina, isoforona, isopropanol, alcohol isopropílico, alcohol etílico, metanol, metil ciclohexanona, N-metil 2-pirrolidona, glucósido de n-decilo, polietilenglicol(es), n-propanol, propilenglicol,
- 25 tetrahidrofurano, alcohol tetrahidrofurfurílico,

trietilenglicol, trimetilolpropano y similares son preferidos. Después de la dilución de la micromezcla con agua en la dispersión acuosa final la cantidad del solvente orgánico debe ser inferior al 4 por ciento, preferentemente inferior al 2 por ciento, más preferentemente inferior al 1 por ciento, aún más preferentemente inferior al 0,5 por ciento.

Los compuestos poliméricos u oligoméricos solubles en agua, tales como los polímeros u oligómeros de etilenglicol o propilenglicol, o copolímeros de etilenglicol o propilenglicol, o las mezclas de estos compuestos con agua o solventes miscibles con agua también se pueden agregar en cualquier etapa para preparar las formulaciones adecuadas. Dichos solventes o compuestos se pueden usar para disolver uno, varios o todos los componentes de la micromezcla, agregados antes de estos componentes o en la etapa de mezcla de los componentes de la micromezcla o agregados después de que se forma la micromezcla.

Se prefiere que se evite el agregado que el agregado de solventes miscibles con agua o que la cantidad de dichos solventes se mantenga baja ya que las cantidades considerables de dichos solventes pueden interrumpir el contacto íntimo entre los componentes de la micromezcla, reducir la estabilidad de las micromezclas, aumentar el tamaño de las

partículas o romper de otro modo las composiciones de micromezcla. Sin embargo, si el segundo compuesto es un compuesto aromático o un polímero hidrófobo, la composición puede contener un solvente inmiscible con agua. El solvente
5 inmiscible con agua preferentemente tiene una solubilidad en agua inferior a 10 g/L. Además, también se pueden formar geles agregando solventes inmiscibles con agua en estas composiciones.

10 Sin limitar el aspecto general de la invención a un procedimiento de aplicación específico, antes de que las micromezclas se puedan disolver en un medio acuoso que forma una dispersión acuosa. En una preparación alternativa la micromezcla se forma in situ en un medio acuoso combinando el
15 compuesto anfifílico y el segundo compuesto/plaguicida y agitando durante un período de tiempo suficiente. Las composiciones plaguicidas de esta invención se preparan combinando uno o varios componentes de la micromezcla en un orden diferente y/o en solventes diferentes, removiendo el
20 solvente, y luego mezclándolos con agua para formar las dispersiones acuosas. Por ejemplo, una solución del primer compuesto anfifílico se puede combinar con una solución del segundo compuesto y agitar durante un tiempo suficiente para formar la micromezcla, luego evaporar el solvente. Dado que
25 las redes poliméricas entrecruzadas no se mezclan fácilmente

una con otra se deben excluir, sin embargo, los compuestos de esta invención pueden contener polímeros que tienen cierta cantidad de cadenas conectadas una con otra a través de entrecruzamientos si dichos polímeros pueden la micromezcla.

5

Las dispersiones formadas después de la dilución no necesariamente pueden ser estables desde el punto de vista termodinámico. Sin embargo, después de la dilución en agua la dispersión debe retener el tamaño de las partículas en la gama de la nanoescala durante por lo menos 12 horas, más preferentemente durante 24 horas, aún más preferentemente durante varios días. Preferentemente, el tamaño de las partículas de las micelas pequeñas formadas después de la dilución está en la gama de 10 nm a 300 nm, más preferentemente de 15 nm a 200 nm, aún más preferentemente de 20 nm a 100 nm. Un aumento gradual en el tamaño de las partículas en el transcurso del tiempo no indica falta de estabilidad siempre que el tamaño promedio de las partículas se mantenga en la gama de nanoescala. Preferentemente, las composiciones de la invención no deben diluirse en la medida en que no haya partículas presentes como resultado de la dilución. Como lo apreciarán los expertos en el arte esta gama de tamaños de las partículas puede ser diferente en un medio de uso real donde numerosos factores ambientales (temperatura, pH, etc) y la presencia de otros componentes (trazas de

25

metales, minerales tales como carbonato de calcio que están naturalmente presentes en el agua, micropartículas y nanopartículas agregadas de orígenes diferentes, metales coloidales, óxidos de metales, o hidróxidos, etc) pueden
5 afectar la medición del tamaño de las partículas.

En un aspecto esta invención se relaciona con las composiciones de micromezcla, que (a) comprenden un compuesto anfifílico y un plaguicida, (b) pueden ser uno de líquido,
10 pasta, sólido, polvo o gel (c) después de la dilución en agua se dispersan fácilmente en agua y forman una dispersión acuosa con partículas de la gama de nanoescala y (d) dicha dispersión se mantiene estable durante el período necesario para la aplicación. Como se muestra en los ejemplos que se
15 presentan a continuación dichas composiciones plaguicidas se pueden preparar usando diferentes compuestos anfifílicos y otros componentes de la micromezcla que se describen en la presente invención.

20 La principal ventaja de las composiciones de micromezclas es que estas composiciones se pueden formular como formulaciones en polvo, gránulos dispersables en agua, tabletas, polvos humedecibles, o formulaciones secas similares que se usan en el arte de los plaguicidas. Sin limitar el aspecto general de
25 esta invención a un tipo o procedimiento de formulación

específico, se pueden usar técnicas de plaguicidas convencionales para preparar dichas formulaciones plaguicidas. Por ejemplo, se pueden obtener gránulos o polvos dispersables en agua usando la granulación en olla, la aglomeración de
5 mezcla de alta velocidad, la granulación por extrusión, la granulación de lecho fluido, la granulación por aspersión de lecho fluido, y el secado por aspersión. Los excipientes convencionales usados en el arte de las formulaciones pueden agregarse para facilitar los procesos de formulación. Usando
10 solventes con bajo punto de ebullición las temperaturas de secado se pueden reducir. Las micromezclas formuladas son fáciles de verter y medir, presentan dispersión rápida en el tanque de aspersión, y tienen vidas útiles extendidas.

15 En un segundo aspecto de la invención las micromezclas descritas anteriormente se emplean en composiciones adecuadas para la aplicación en métodos que se emplean convencionalmente en el arte de los plaguicidas. Por lo tanto, por ejemplo, la micromezcla puede estar en la forma de gránulos dispersables
20 con agua, suspensiones concentradas, y líquidos concentrados solubles en agua que se discutieron anteriormente, combinados con agua y asperjados sobre un sitio donde las plagas están presentes o se espera que estén presentes. Se pueden usar técnicas de formulación convencionales, coadyuvantes, etc que
25 son bien conocidos para los expertos en el arte de la

formulación plaguicida. La dispersión debe mantenerse estable durante por lo menos 24 horas y hasta varios días.

En otro aspecto de la invención las composiciones descritas
5 anteriormente se emplean en métodos que se emplean convencionalmente en el arte de los plaguicidas. Por lo tanto, por ejemplo, la composición se puede combinar con agua y se puede asperjar sobre un sitio donde las plagas están presentes o se espera que estarán presentes.

10

Además, las composiciones descritas anteriormente se pueden emplear en la forma de una solución micelar, que comprende micelas normales o invertidas, un aceite en microemulsión con agua, también denominada microemulsión "externa de agua", una
15 microemulsión de agua en aceite, también denominada una microemulsión "externa de aceite" o una cosolución molecular. Las composiciones también pueden formularse como geles, que contienen cristales líquidos, y pueden contener estructuras laminadas, cilíndricas o esféricas.

20

Los concentrados se pueden aplicar en un estado no diluido como polvos y gránulos. Dichas formulaciones pueden contener aditivos convencionales conocidos para un experto en arte, por ejemplo, portadores. Los portadores incluyen tierra de Fuller,
25 arcillas caolín, sílices, y otros diluyentes inorgánicos

altamente absorbentes, fácilmente húmedos. Cuando se formulan como polvos, las composiciones plaguicidas de la invención se mezclan con sólidos finamente divididos tales como talco, arcillas naturales, kieselguhr, harinas tales como harinas de cáscara de nuez y de semilla de algodón, y otros sólidos orgánicos e inorgánicos que actúan como dispersantes y portadores para el plaguicida.

Las composiciones de micromezcla se pueden empaquetar usando empaquetados que se emplean comúnmente en el arte de los plaguicidas. Por ejemplo, estas composiciones una vez formuladas como formulaciones secas, líquidas o en gel y no contienen agua agregada pueden empaquetarse en bolsas de película soluble en agua. La película habitualmente se elabora de alcohol polivinílico.

Un aspecto importante de esta invención es que las micromezclas plaguicidas se pueden mezclar con uno o más ingredientes activos, o con otros diferentes compuestos químicos que pueden mejorar la actividad biológica del plaguicida o de la formulación plaguicida, reducen la toxicidad, aumentan la estabilidad química o fotoquímica. Ejemplos incluyen el agregado de compuestos protectores de la radiación ultravioleta, inhibidores metabólicos, y similares. Mezclando en forma intrínseca los plaguicidas con otros

componentes en una composición de micromezcla la actividad, por ejemplo, la actividad y la estabilidad de los plaguicidas se pueden aumentar, mientras que la toxicidad y el daño ambiental se pueden reducir.

5

Las composiciones de acuerdo con esta invención también pueden comprender aseguradores tales como, por ejemplo, benoxacor, cloquintocet, ciometrinil, cipro sulfamida, diclormid, diciclonon, dietolato, fenclorazol, fenclorim, flurazol, fluxofenim, furilazol, isoxadifeno, mafenpir, mafenato, anhídrido naftálico y oxabetrinil.

10

15

Las composiciones también pueden comprender surfactantes catiónicos y aniónicos. Ejemplos de surfactantes anfifílicos catiónicos adecuados incluyen en forma no taxativa cloruro de dialquil (C_8-C_{18}) dimetil amonio, cloruro de metil etoxi (3-15) alquil (C_8-C_{18}) amonio, cloruro de mono y dialquil (C_8-C_{18}) amonio metilado, y similares. Ejemplos de surfactantes aniónicos adecuados incluyen, en forma no taxativa: sulfatos de éter de alcohol graso, sulfonatos de alquil naftaleno, sulfonatos de diisopropil naftaleno, sulfonato de diisopropil naftaleno, sulfatos de alquilo, sulfonatos de alquilbenceno, sulfonatos de naftaleno condensados, sulfonato de naftaleno-formaldehído condensado, y similares. Se prefiere que la cantidad de dichos surfactantes aniónicos o catiónicos se

20

25

mantiene baja comparados con otros componentes de la composición plaguicida pero suficiente para mejorar el rendimiento de esta composición.

5 Inesperadamente, las composiciones plaguicidas de la presente invención demuestran un rendimiento superior comparadas con formulaciones tradicionales aceptadas en las prácticas agrícolas de los ingredientes activos. Sorpresivamente, se descubrió que las composiciones de micrormezcla aumentan la
10 actividad biológica de la formulación plaguicida y en consecuencia derivan en un control de plagas más eficaz. Pueden aumentar la biodisponibilidad, que incluye la biodisponibilidad oral o la biodisponibilidad tópica de los plaguicidas, para las plagas blanco y en consecuencia derivan
15 en un control de plagas más eficaz. Sorpresivamente, también pueden aumentar la adquisición de la dosis efectiva del plaguicida por una plaga, por ejemplo, disminuyendo la evasión del plaguicida por una plaga o disminuyendo la regurgitación de la dosis adquirida, y en consecuencia derivan en un control
20 más eficaz de la plaga.

Además estas composiciones de micromezcla pueden cambiar el comportamiento farmacocinético del plaguicida en los organismos blanco, que deriva en una actividad superior y un
25 control más eficaz de las plagas. En otro aspecto de la

invención, el índice de eliminación de las plagas blanco con las composiciones de micromezclas se incrementa, lo cual también deriva en un control más eficaz de las plagas. Dichas composiciones plaguicidas funcionan más rápido, proporcionando una mejor protección y un menor daño para las plantas protegidas. Sorpresivamente, las composiciones de micromezclas también pueden reducir el daño a la planta a dosis más bajas comparadas con formulaciones tradicionales de los mismos ingredientes activos aceptados en las prácticas agrícolas. Por ejemplo, el porcentaje de las hojas consumidas o dañadas por la plaga se reduce.

En aún otro aspecto de esta invención, las composiciones de micromezclas pueden cambiar la movilidad en el suelo de los plaguicidas, que deriva en un mejor control de las plagas del suelo. Sin limitar esta invención a una teoría o práctica de aplicación específica, a modo de ejemplo, las composiciones plaguicidas pueden aumentar la movilidad en el suelo de los plaguicidas, tales como ingredientes activos lipófilos, y mejorar el control de las plagas a la profundidad exigida. En otro ejemplo, las composiciones de micromezclas pueden reducir la movilidad del plaguicida en el suelo, por ejemplo, para impedir la penetración de los ingredientes activos en el agua subterránea, o aumentar la retención de los ingredientes activos en la superficie de la planta. Esto se puede realizar

cambiando el carácter hidrófobo y el carácter hidrófilo de los componentes de la micromezcla, o agregando componentes cargados tales como compuestos anfifílicos catiónicos o aniónicos, o surfactantes catiónicos o aniónicos.

5

En aún otro aspecto de esta invención, las composiciones de micromezclas pueden mejorar el ingreso del plaguicida en una planta y, en consecuencia, por ejemplo aumentar el carácter sistémico de ingredientes activos aún no sistémicos a través de la absorción por la raíz, el brote o la hoja. Las composiciones de micromezclas de la presente invención permiten que se apliquen cantidades reducidas de plaguicidas, comparadas con las formulaciones tradicionales aceptadas en las prácticas agrícolas de los mismos y de otros ingredientes activos. Sin limitar esta invención a procedimientos de aplicación específicos, la cantidad reducida de plaguicidas se puede realizar usando una concentración más baja del ingrediente activo en la formulación plaguicida o reduciendo la cantidad de la formulación aplicada, o mediante la combinación de ambas. Como resultado de estos descubrimientos inesperados, las composiciones plaguicidas de la presente invención brindan beneficios económicos y ambientales. La composición plaguicida de la presente invención se puede usar para incorporar una gama muy amplia de los ingredientes activos que incluyen aquellos que no se pueden formular

10

15

20

25

mediante métodos de formulación tradicionales, o aquellos que, una vez formuladas usando métodos tradicionales, no brindan beneficios suficientes para el control de las plagas.

5 Para describir la invención más detalladamente, se dan los siguientes ejemplos: los Ejemplos 1 y 2 demuestran la preparación de una composición en la cual la micromezcla se forma in situ en un medio acuoso. Los ejemplos restantes demuestran la preparación de una micromezcla (Ejemplos 3-50) y
10 el ensayo de las composiciones plaguicidas (Ejemplos 51-56).

Ejemplo 1. Una composición de Bifentrina con Copolímeros de Bloques No Iónicos

15 Los copolímeros de bloques de óxido de polietileno-óxido de polipropileno hidrófilos-hidrófobos, con diferentes longitudes de los bloques de óxido de etileno (EO) y óxido de propileno (PO), $EO_n-PO_m-EO_n$, se usaron en este ejemplo como compuestos anfifílicos: Pluronic P85 ($n = 26$, $m = 40$), Pluronic L61 ($n =$
20 4, $m = 31$) y Pluronic F127 ($n = 100$, $m = 65$). Un polvo de Bifentrina cruda (coeficiente de partición de n-octanol, $\log P > 6$) se mezcló con 1,5 ml de la solución del copolímero en solución salina tampón de fosfato (pH 7,4, 0,15 M NaCl). Las composiciones de las mezclas definitivas fueron las que se
25 muestran en la Tabla 1.

Tabla 1

Composición	Pluronic P85	Pluronic P85	Pluronic L61/Pluronic F127 (mezcla 1:8)
Concentración total del copolímero (% en peso)	1,0	3,0	2,25
Bifentrina (mg)	5,4	5,5	5,2

Las suspensiones se agitaron durante 40 horas a temperatura ambiente y luego se centrifugaron durante 10 minutos a 13.000 rpm. La concentración de Bifentrina en los sobrenadantes se determinaron mediante espectroscopía de radiación ultravioleta. Con este propósito, las soluciones estándar que contienen de 0 a 0,58 mg/ml de Bifentrina en etanol se prepararon usando una solución de materia prima de Bifentrina en acetonitrilo con una concentración de 8,7 mg/ml. Estas soluciones se usaron para obtener una curva de calibración midiendo una absorbencia a 260 nm usando el espectrofotómetro Perkin-Elmer Lambda 25. La curva de calibración resultante para Bifentrina fue la siguiente: $Abs = 0,0125 + 4,3694 C_{Bifentrina}$, $r^2=0,999$. Las cantidades de Bifentrina solubilizada en una dispersión de Pluronic P85 fueron de 0,032 mg/ml y

0,073 mg/ml para soluciones de Pluronic P85 al 1% y al 3%, respectivamente. La cantidad de Bifentrina solubilizada en la mezcla de copolímeros Pluronic L61 y Pluronic F127 fu de 0,22 mg/ml. Los tamaños de las partículas en las dispersiones
5 formadas se determinaron mediante difusión de luz dinámica usando el Aparato de Análisis Potencial Zeta "ZetaPlus" (Brookhaven Instrument Co.) con 30 mV de radiación láser de estado sólido operada a la longitud de onda de 635 nm. Las mediciones en las dispersiones que contienen Bifentrina y
10 Pluronic P85 revelaron la formación de partículas con los diámetros superiores a 400 nm. El tamaño de las partículas en las dispersiones de Pluronic L61 y Pluronic F127 que contienen Bifentrina fue de 34 nm. En consecuencia, la dispersión que contiene la mezcla de dos compuestos anfifílicos con
15 longitudes diferentes de los grupos hidrófilo e hidrófobo incorpora una mayor cantidad de plaguicida y forma partículas más pequeñas que la dispersión que contiene un compuesto anfifílico.

20 Ejemplo 2. Una Composición de Bifentrina con Mezclas de Copolímeros de Bloques No Iónicos

Las mezclas de copolímeros de bloques de óxido de polietileno-
óxido de polipropileno, con diferentes longitudes de los bloques de EO y PO, $EO_n-PO_m-EO_n$, se usaron en este ejemplo como
25 los compuestos amfifílicos: Pluronic P123 ($n = 20$, $m = 69$),

Pluronic L121 (n = 5, m = 68), y Pluronic F127 (n = 100, m = 65). El Pluronic P123 y el Pluronic F127 se mezclaron en agua o en solución salina con tampón de fosfato (pH 7,4, 0,15 M NaCl) (PBS). La mezcla estable de Pluronic L121 y Pluronic F127 que contiene 0,1% de cada copolímero se preparó en agua a temperatura elevada como se describió anteriormente (J Controlled Rel. 2004, 94, 411-422). Un polvo fino de Bifentrina, que contenía partículas de un tamaño inferior a 425 mkm, se mezcló con 1 ml de las soluciones de las mezclas de copolímeros. Las composiciones de la mezcla definitiva fueron las que se muestran en la Tabla 2.

Tabla 2

Composición	Pluronic P123/ Pluronic F127	Pluronic P123/ Pluronic F127	Pluronic L121/ Pluronic F127
Composición de mezcla de Pluronic	1:1	1:1	1:1
Concentración total del copolímero (% en peso)	2,0	2,0	0,2
Solvente	Agua	PBS	Agua
Bifentrina (mg)	3,1	3,2	3,1

Después de agregar Bifentrina, las suspensiones luego se agitaron durante 96 horas a temperatura ambiente y luego se centrifugaron durante 10 minutos a 13.000 rpm. La concentración de Bifentrina en los sobrenadantes y el tamaño de las partículas se determinaron como se describió en el Ejemplo 1. La concentración de Bifentrina solubilizada en las dispersiones (mg/ml) y la cantidad cargada de Bifentrina (porcentaje en peso de la mezcla con compuestos anfifílicos) se presentan en Tabla 3.

10

Tabla 3

Composición	Pluronic P123/ Pluronic F127	Pluronic P123/ Pluronic F127	Pluronic L121/ Pluronic F127
Solvente	Agua	PBS	Agua
Concentración de Bifentrina (mg/ml)	0,55	0,61	0,22
Carga (% w/w)	2,75	3,05	10,9
Tamaño de las partículas (nm)	31	57	107

En consecuencia, las dispersiones que contienen del 2% al 10% de plaguicida en peso de la mezcla con compuestos anfifílicos

y que tienen un tamaño pequeño de las partículas se pueden formar in situ, aunque se necesita un tiempo prolongado de mezcla.

5 Ejemplo 3. Una Micromezcla de Bifentrina con Fusiones de Copolímeros de Bloques No Iónicos

Las micromezclas de bifentrina se prepararon usando fusiones de mezclas de copolímeros de bloques de Pluronic. En resumen,
10 43,7 mg del primer compuesto anfifílico, Pluronic F127 se agregaron a un matraz de base circular y se fundieron a 85°C en un baño de agua luego de la rotación. Los 43,7 mg del segundo compuesto anfifílico, Pluronic P123 en 0,65 ml de una mezcla de acetonitrilo/metanol (2:1 v/v) se agregaron a la
15 fusión, se mezclaron totalmente después de la rotación y luego se evaporaron los solventes y las trazas de agua en vacío. 8,74 mg de Bifentrina en 87,4 µl de acetonitrilo se mezclaron con la fusión de copolímero y el solvente se evaporó en vacío durante 30 minutos. La composición fundida se enfrió a la
20 temperatura ambiente y luego se hidrató en 8,74 ml de agua al agitar. Después de 1 hora se formó una dispersión acuosa ligeramente opaca. La concentración total de copolímeros Pluronic en la dispersión fue del 1%. El tamaño de las partículas del copolímero era 77 nm que se determinó mediante
25 difusión de luz dinámica usando el Aparato de Análisis

Potencial Zeta "ZetaPlus" (Brookhaven Instrument Co.). La concentración de Bifentrina en la micromezcla fue 1 mg/ml como se determinó mediante un espectroscopio de radiación ultravioleta como se describe en el Ejemplo 1. La capacidad de

5 carga de la micromezcla con respecto a Bifentrina fue del 10% p/p (0,1 mg de Bifentrina por cada 1 mg del copolímero). No se observó ninguna precipitación en las dispersiones acuólicas de micromezclas preparadas durante cuatro días. Las mediciones posteriores no mostraron ningún cambio en el tamaño de la

10 micromezcla cargada con Bifentrina. En consecuencia, una dispersión acuosa estable con un tamaño pequeño de las partículas se puede preparar fácilmente usando fusiones de micromezclas concentradas de un plaguicida con compuestos anfifílicos.

15

Ejemplo 4. Una Micromezcla de Bifentrina con Fusiones de Copolímeros de Bloques No Iónicos

42,3 mg de Pluronic F127 y 43 mg de Pluronic P123 se agregaron

20 a un matraz de base circular, se fundieron a 85°C en un baño de agua y se mezclaron totalmente al rotar y luego se evaporaron las trazas de agua en vacío. 8,5 mg de Bifentrina en 85 μ l de acetonitrilo se mezclaron con la fusión del copolímero y el solvente se evaporó en vacío durante 30

25 minutos. La composición de micromezcla se enfrió hasta la

temperatura ambiente y luego se suplementó con 4,5 ml de agua y se agitó toda la noche. Se formó una dispersión opaca. La concentración total de los copolímeros de Pluronic en la dispersión fue del 1,9%. Aunque no se observó ninguna precipitación visible de Bifentrina, la dispersión final se centrifugó durante 5 minutos a 13.000 g. El tamaño de las partículas en la dispersión resultante fue de 102 nm como se determinó mediante difusión de luz dinámica usando el Aparato de Análisis Potencial Zeta "ZetaPlus" (Brookhaven Instrument Co.). La concentración de Bifentrina en la dispersión fue de 1,82 mg/ml como se determinó mediante espectroscopio de radiación ultravioleta como se describió en el Ejemplo A1. La capacidad de carga de micromezcla con respecto a Bifentrina fue del 9,63% p/p. La dispersión fue estable durante al menos 30 minutos a temperatura ambiente. Después de este período la formación de cristales blancos finos se observó en la dispersión. En consecuencia, una dispersión acuosa estable con un tamaño pequeño de las partículas se preparó usando fusiones de micromezclas concentradas de un plaguicida con compuestos anfifílicos.

Ejemplo 5. Una Micromezcla de Bifentrina con Fusiones de Copolímeros de Bloques No Iónicos

43,5 mg de Pluronic F127 se agregaron a un matraz de base circular y se fundieron a 85°C en un baño de agua al rotar. 43,5 mg de Pluronic F123 en 0,65 ml de una mezcla de acetonitrilo/metanol (2:1 v/v) se agregaron a la fusión, se
5 mezclaron totalmente al rotar y luego se removieron los solventes y las trazas de agua en vacío. 17,4 mg de Bifentrina en 174 µl de acetonitrilo se mezclaron con la mezcla de copolímeros y el solvente se evaporó en vacío durante 30 minutos. La relación de los copolímeros:Bifentrina fue 5:1 en
10 peso. La composición fundida se enfrió hasta la temperatura ambiente y luego se dispersó en 8,7 ml de agua y se agitó toda la noche. La concentración total de los copolímeros de Pluronic en la mezcla fue del 1%. Como resultado, se formó una suspensión blanca que contenía cristales finos de Bifentrina.
15 La suspensión se centrifugó durante 10 minutos a 13.000 rpm. El tamaño de las partículas en el sobrenadante fue 88 nm como se determinó mediante difusión de luz dinámica usando el Aparato de Análisis Potencial Zeta "ZetaPlus" (Brookhaven Instrument Co.). La concentración de Bifentrina en la
20 dispersión fue 1,09 mg/ml como se determinó mediante espectroscopio de radiación ultravioleta como se describió en el Ejemplo 1. La capacidad de carga de micromezcla con respecto a Bifentrina fue del 10,9% p/p. En consecuencia, una dispersión acuosa estable con un tamaño pequeño de las

partículas se preparó usando fusiones de micromezclas concentradas de un plaguicida con compuestos anfifílicos.

Ejemplo 6. Micromezclas de Bifentrina con Fusiones de
5 Copolímeros de Bloques No Iónicos

Las micromezclas de Bifentrina se prepararon usando las fusiones de mezclas de copolímeros de bloques de Pluronic como se describió en el Ejemplo 5. En resumen, la cantidad definida
10 del primer compuesto anfifílico, Pluronic F127 se agregó a un matraz de base circular y se fundió a 85°C en un baño de agua al rotar. Luego la solución de un segundo copolímero de Pluronic en solvente orgánico (acetonitrilo o metanol) se agregó al mismo matraz y los copolímeros se mezclaron
15 completamente al rotar y luego se removieron los solventes y trazas de agua en vacío. Las soluciones de Bifentrina en acetonitrilo se mezclaron con fusiones de copolímeros y el solvente se evaporó en vacío durante 30 minutos. Las composiciones fundidas se enfriaron hasta la temperatura
20 ambiente y luego se hidrataron en agua al agitar durante 16 horas. Las composiciones de las mezclas finales fueron las que se muestran en la Tabla 4.

Tabla 4

Composición	Pluronic F127/ Pluronic P123	Pluronic F127/ Pluronic P123	Pluronic F127/ Pluronic P85	PluronicF12 7/ Pluronic L121
Composición de mezcla de Pluronic	9:1	9:1	1:1	5:1
Concentración total del copolímero (% en peso)	1,0	2,0	1,0	1,0
Agua (ml)	10	5	6,6	6
Bifentrina (mg)	10	10	6,6	6

En todos los casos se observó la formación de suspensiones blancas que contienen cristales finos de Bifentrina. Las suspensiones se centrifugaron durante 10 minutos a 13.000 rpm. Las concentraciones de Bifentrina en las dispersiones, el tamaño de las partículas de los copolímeros, así como la capacidad de carga de la micromezcla con respecto a Bifentrina se determinaron como se describió en el Ejemplo 1. Estos parámetros se presentan en la Tabla 5.

Tabla 5

Composición	Pluronic F127/ Pluronic P123 (9:1)	Pluronic F127/ Pluronic P123 (9:1)	Pluronic F127/ Pluronic P85 (1:1)	PluronicF12 7/ Pluronic L121 (5:1)
Concentración total del copolímero (% wt)	1,0	2,0	1,0	1,0
Bifentrina (mg/ml)	0,13	0,12	0,05	0,25
Carga (% w/w)	1,3	0,6	0,5	2,5
Tamaño de las partículas (nm)	235	> 700	57	137

Comparando este resultado con el Experimento 3, se puede
llegar a la conclusión de que el tamaño de las partículas y la
5 capacidad de carga del plaguicida en las dispersiones acuosas
de la micromezcla dependen de la composición de la mezcla y la
estructura química de los compuestos anfifílicos usadas para
preparar la micromezcla.

Ejemplo 7. Una Micromezcla de Bifentrina con Fusiones de Copolímeros de Bloques No Iónicos

Las micromezclas de Bifentrina se prepararon usando fusiones
5 de mezclas de copolímeros de bloques de Pluronic sin usar
solventes orgánicos. 124 mg del primer compuesto anfifílico,
Pluronic F127 y 124 mg del segundo compuesto anfifílico,
Pluronic P123 se agregaron a un matraz de base circular, se
fundieron a 85°C en un baño de agua y se mezclaron
10 completamente al rotar y luego se evaporaron las trazas de
agua en vacío. 24,8 mg del polvo fino de Bifentrina, con el
tamaño de las partículas inferior a 425 mkm, se mezclaron con
el copolímero y se fundieron juntos en vacío durante 60
minutos. La relación de carga de copolímero:Bifentrina fue de
15 10:1. La composición fundida se enfrió hasta la temperatura
ambiente y luego se dispersó en 24,8 ml de agua al agitar.
Después de 1 hora se formó una dispersión ligeramente
opalescente. La concentración total de los copolímeros
Pluronic en la dispersión fue del 1% en peso. El tamaño de las
20 partículas fue de 82 nm como se determinó mediante difusión de
luz dinámica usando el Aparato para Análisis Potencial Zeta
"ZetaPlus" (Brookhaven Instrument Co.). La concentración de
Bifentrina en la dispersión fue 1 mg/ml como se determinó
mediante un espectroscopio de radiación ultravioleta como se
25 describió en el Ejemplo 1. La capacidad de carga de la

micromezcla con respecto a Bifentrina fue del 10% p/p. No se observó ninguna precipitación en la dispersión preparada almacenada a temperatura ambiente durante 24 horas. Las mediciones consecuentes no mostraron ningún cambio en el tamaño de las partículas en esta dispersión. Después de 24 horas se observó la formulación de cristales finos de Bifentrina. Las suspensiones se centrifugaron durante 3 minutos a 13.000 rpm. La concentración de Bifentrina en el sobrenadante fue de 0,58 mg/ml y el tamaño de las partículas fue de 93 nm. La dispersión de la misma micromezcla fue estable a una temperatura más baja, 8°C. En este caso la dispersión fue más turbia pero no se observó ninguna fase de separación durante por lo menos 96 horas. Las mediciones del tamaño realizadas a 15°C revelaron las partículas de 145 nm de diámetro en la dispersión. El aumento de la temperatura de 15°C a 25°C estuvo acompañado con un aumento en el tamaño de las partículas hasta 230 nm. A pesar de la precipitación la dispersión residual contenía un 40% de la Bifentrina cargada inicialmente después de 12 días de almacenamiento a temperatura ambiente y a 8°C. Esto demuestra que las dispersiones acuosas de micromezclas son estables a baja temperatura.

Ejemplo 8. Una Micromezcla de Bifentrina con Fusiones de Copolímeros de Bloques No Iónicos

Este ejemplo describe micromezclas de tres compuestos anfifílicos diferentes y un plaguicida. 42,5 mg de Pluronic F127 se agregaron a un matraz de base circular y se fundieron a 85°C en un baño de agua al rotar. 34 mg de Pluronic P123 en 0,5 ml de una mezcla de acetonitrilo/metanol (2:1 v/v) y 8,5 mg de Pluronic L121 en 0,085 ml de acetonitrilo se agregaron a la fusión, se mezcló completamente y luego se evaporaron con un rotor los solventes y trazas de agua en vacío. 8,5 mg de Bifentrina en 85 ml de acetonitrilo se mezclaron con la fusión del copolímero y el solvente se evaporó en vacío durante 30 minutos. La relación de alimentación de copolímero:Bifentrina fue 10:1. La composición fundida se enfrió a la temperatura ambiente y luego se dispersó en 8,5 ml de agua al agitar. La concentración total de los copolímeros Pluronic en la dispersión fue del 1% en peso. Después de 1 hora se formó la dispersión opalescente. No se observó ninguna precipitación visible de Bifentrina durante por lo menos 24 horas. La concentración de Bifentrina en la dispersión fue 0,98 mg/ml como se determinó mediante un espectroscopio de radiación ultravioleta como se describió en el Ejemplo 1. La capacidad de carga de la micromezcla con respecto a la Bifentrina fue del 9,8% p/p. El tamaño de las partículas fue de 152 nm como se determinó mediante difusión de luz dinámica usando un Aparato para Análisis Potencial Zeta "ZetaPlus" (Brookhaven Instrument Co.). Una alícuota de la micromezcla se centrifugó

durante 3 minutos a 13.000 rpm. La concentración de la Bifentrina en el sobrenadante fue 0,7 mg/ml. En consecuencia, se pueden obtener dispersiones acuosas estables usando micromezclas de tres compuestos anfifílicos diferentes y un
5 plaguicida.

Ejemplo 9. Una Micromezcla de Bifentrina con Fusiones de Copolímeros de Bloques No Iónicos

- 10 Este ejemplo describe micromezclas de tres compuestos anfifílicos diferentes y un plaguicida. Se agregaron 63 mg de Pluronic F127, 50,4 mg de Pluronic P123 y 11,9 mg de Pluronic L101 a un matraz de base circular y se fundieron a 85°C en un
15 baño de agua y luego se evaporaron las trazas de agua en vacío. La composición de la mezcla de copolímeros de bloques fue Pluronic F127 : Pluronic P123 : Pluronic L101 = 5 : 4 : 1 en peso. 12,4 mg de polvo fino de Bifentrina, que contenía partículas del tamaño de 425 μm y menos, se mezclaron con el copolímero y se fundieron juntos en vacío durante 60 minutos.
- 20 La relación decarga de copolímero : Bifentrina fue 10:1. La composición fundida se enfrió a la temperatura ambiente y luego se dispersió en 2,5 ml de agua al agitar. La concentración total de los copolímeros de Pluronic en la mezcla fue del 1% en peso. Después de 1 hora se formó la
25 dispersión opalescente. No se observó ninguna precipitación

visible de Bifentrina durante por lo menos 24 horas. La concentración de Bifentrina en la dispersión fue 0,98 mg/ml como se determinó mediante un microscopio de radiación ultravioleta como se describió en el Ejemplo 1. La capacidad de carga de la micromezcla con respecto a Bifentrina fue del 9,8% p/p. El tamaño de las partículas en la dispersión fue 144 nm como se determinó mediante la difusión de luz dinámica usando el Aparato de Análisis Potencial Zeta "ZetaPlus" (Brookhaven Instrument Co.). Después de 40 horas se observó la formación de cristales finos de Bifentrina. Una alícuota de la micromezcla se centrifugó durante 3 minutos a 13.000 rpm. La concentración de Bifentrina en el sobrenadante fue de 0,58 mg/ml. A pesar de la precipitación la dispersión residual contenía un 40% de Bifentrina cargada después de 12 días de almacenamiento a la temperatura ambiente.

Ejemplo 10. Una Micromezcla de Bifentrina con la Mezcla de Copolímeros de Bloques que tiene Bloques Hidrófobos de Estructura Química Diferente

20

En este ejemplo, se prepararon micromezclas de un plaguicida usando fusiones de la mezcla binaria de copolímeros de bloques con bloques hidrófobos de estructura química diferente, Pluronic F127 (PEO₁₀₀-PPO₆₅-PEO₁₀₀) y bloque de poliestireno-óxido de polietileno (PS₉₁-PEO₁₈₂ o PS-PEO). 42,5 mg de Pluronic

25

F127 se mezclaron con 8,5 mg de PS-PEO en 85 μ l de tetrahidrofurano en un matraz de base circular. La solución viscosa resultante se mezcló completamente al rotar a 85°C en un baño de agua y luego se removió el solvente en vacío. 5,1 mg de polvo fino de Bifentrina, con un tamaño de las partículas inferior a 425 mkm, se mezclaron con la mezcla de copolímeros y se fundieron juntos en vacío durante 30 minutos y luego se evaporaron con un rotor las trazas de agua en vacío. La composición de la mezcla de copolímeros fue Pluronic F127 : PS-PEO = 8,3 : 1,7 en peso. La relación de carga de los copolímeros : Bifentrina fue 10:1. La composición resultante se enfrió a la temperatura ambiente y luego se dispersó en 5,1 ml de agua al agitar. La concentración total de los copolímeros en la dispersión fue del 1% en peso. Después de 1 hora, se formó una dispersión opalescente. No se observó ninguna precipitación de Bifentrina durante 6 horas. La concentración de Bifentrina en la dispersión fue 0,95 mg/ml como se determinó mediante un espectroscopio de radiación ultravioleta como se describió en el Ejemplo 1. La capacidad de carga de la micromezcla con respecto a la Bifentrina fue del 9,5% p/p. El tamaño de las partículas fue de 119 nm como se determinó mediante la difusión de luz dinámica usando el Aparato de Análisis Potencial Zeta "ZetaPlus" (Brookhaven Instrument Co.). Una alícuota de la micromezcla se centrifugó durante 3 minutos a 13.000 rpm. La concentración de la

Bifentrina en el sobrenadante fue 0,91 mg/ml y el tamaño de las partículas fue de 74 nm. Después de 6 horas se formó una suspensión blanca que contenía cristales finos de Bifentrina. Después de la incubación a temperatura ambiente durante 48 horas la dispersión residual aún contenía partículas de un tamaño de 60 nm de diámetro y un 11% en peso de la Bifentrina cargada inicialmente. Después de dos días de almacenamiento a temperatura ambiente la concentración de la Bifentrina en la dispersión fue de 0,1 mg/ml y el tamaño de las partículas fue de 60 nm. En consecuencia, se pueden obtener dispersiones acuosas estables usando micromezclas de un plaguicida y compuestos anfifílicos con grupos hidrófobos con una estructura química diferente.

Ejemplo 11. Una Micromezcla de Bifentrina con una Mezcla de los Copolímeros de Bloques No Iónicos que tienen Bloques Hidrófobos con una Estructura Química Diferente

Se prepararon micromezclas de Bifentrina usando fusiones de una mezcla terciaria de copolímeros de bloques con bloques hidrófobos con una estructura química diferente, Pluronic F127 (PEO₁₀₀-PPO₆₅-PEO₁₀₀), Pluronic P123 (PEO₂₀-PPO₆₉-PEO₂₀), y PS-PEO (PS₉₁-PEO₁₈₂). 13,8 mg de Pluronic F127 y 13,8 mg de Pluronic P123 se mezclaron con 18,4 mg de PS-PEO en 184 µl de tetrahidrofurano en un matraz de base circular. La solución

viscosa resultante se mezcló completamente al rotar a 85°C en agua y luego el solvente se removi6 en vacio. 4,5 mg de polvo fino de Bifentrina, con un tama1o de las partculas inferior a 425 mkm, se mezclaron con la mezcla de copolimeros y se fundieron juntos en vacio durante 30 minutos. La composici6n de la mezcla de copolimeros resultante fue Pluronic F127 : Pluronic P123 : PS-PEO = 3:3:4 en peso. La relaci6n de carga de copolimeros : Bifentrina fue 10:1. La composici6n fundida se enfri6 a la temperatura ambiente y luego se dispers6 en 4,6 ml de agua al agitar. La concentraci6n total de los copolimeros Pluronic en la dispersi6n fue del 1% en peso. Despu6s de 12 horas se form6 una dispersi6n opalescente con algunas escamas diminutas. No se observ6 ninguna precipitaci6n visible de Bifentrina. La concentraci6n de Bifentrina en la micromezcla se determin6 mediante un espectroscopio de radiaci6n ultravioleta como se describi6 en el Ejemplo 1 y fue de 0,93 mg/ml. La capacidad de carga de la micromezcla con respecto a Bifentrina fue del 9,5% p/p. El tama1o de las partculas del copolimero cargadas con Bifentrina fue de 96 nm como se determin6 mediante difusi6n de luz din6mica usando el Aparato de An6lisis Potencial Zeta "ZetaPlus" (Brookhaven Instrument Co.). Una alicuota de la micromezcla se centrifug6 durante 3 minutos a 13.000 rpm. La concentraci6n de Bifentrina en el sobrenadante fue 0,9 mg/ml y el tama1o de las partculas fue 84 nm. La micromezcla preparada fue estable durante 40

horas a temperatura ambiente. Después de este período se observó la formación de escamas blancas. Después de 48 horas de almacenamiento a temperatura ambiente la suspensión se centrifugó durante 3 minutos a 13.000 rpm. La concentración de Bifentrina en la micromezcla fue 0,86 mg/ml. El tamaño de las partículas en la dispersión fue de 91 nm. Después de la incubación a la temperatura ambiente durante 60 horas la dispersión residual contenía un 62% de la Bifentrina cargada inicialmente. Después de 5 días la incubación a la temperatura ambiente la dispersión aún contenía un 33% de la Bifentrina cargada inicialmente. En consecuencia, se pudieron producir dispersiones acuosas estables de un plaguicida insoluble usando micromezclas de mezclas terciarias de compuestos anfifílicos con grupos hidrófobos con una estructura química diferente.

Ejemplo 12 Una Micromezcla de Bifentrina con una Mezcla de Copolímeros de Bloques No Iónicos y un Surfactante Anfifílico No Iónico

En este ejemplo se prepararon micromezclas de Bifentrina usando las fusiones de una mezcla de copolímeros de bloques de óxido de polietileno-óxido de polipropileno y un surfactante anfifílico no iónico, Zonyl FS300 (DuPont) que contiene un grupo hidrófobo perfluorado y una cadena de óxido de

polietileno hidrófilo. Este surfactante se usó en combinación con copolímeros Pluronic, Pluronic F127 (PEO₁₀₀-PPO₆₅-PEO₁₀₀) y Pluronic P123 (PEO₂₀-PPO₆₉-PEO₂₀). 147 mg de Pluronic F127 y 147 mg de Pluronic P123 se mezclaron con 49 mg de Zonyl FS300 (122,5 µl de 40% de solución acuosa) en un matraz de base circular. Los compuestos se mezclaron totalmente al rotar a 85°C en un baño de agua y luego se removió el agua en vacío. 48 mg del polvo fino de Bifentrina, con el tamaño de las partículas inferior a 425 mkm, se mezclaron con la mezcla viscosa de copolímero/surfactante y se fundieron juntos en vacío durante 30 minutos y luego se removieron las trazas de agua en vacío. La composición de la mezcla de copolímero/surfactante Pluronic F127 : Pluronic P123 : Zonyl FS300 fue 3 : 3 : 1 en peso. La relación de carga de copolímero/surfactante : Bifentrina fue 7:1. La composición fundida se enfrió a la temperatura ambiente. La formulación final fue un sólido similar a cera, amarillo. Los 74,4 mg de la formulación sólida se dispersaron en 7,44 ml de agua al agitar y se formó una dispersión opalescente después de 1 hora. La concentración total de los componentes copolímero/surfactante en la mezcla fue del 0,88%. No se observó ninguna precipitación visible de Bifentrina. La concentración de Bifentrina en la dispersión fue 1,2 mg/ml como se determinó mediante el espectroscopio de radiación ultravioleta como se describió en el Ejemplo 1. La capacidad

de carga de la micromezcla con respecto a Bifentrina fue del 14% p/p. El tamaño de las partículas en la dispersión fue 56 nm como se determinó mediante difusión de luz dinámica usando el Aparato de Análisis Potencial Zeta "ZetaPlus" (Brookhaven Instrument Co.). La dispersión fue estable durante por lo menos 6 horas. La formación de los cristales de Bifentrina se observó después de 18 horas. En este punto de tiempo la suspensión se centrifugó durante 3 minutos a 13.000 rpm. La concentración de Bifentrina en el sobrenadante fue 0,83 mg/ml.

10 Después de la incubación a la temperatura ambiente durante 67 horas la dispersión residual aún contenía un 32% de la Bifentrina cargada inicialmente.

Ejemplo 13. Una Micromezcla de Bifentrina con una Mezcla de Copolímeros de Bloques No Iónicos y un Surfactante Anfifílico en la Presencia de Solventes Orgánicos

La micromezcla de Bifentrina se preparó como se describió en el Ejemplo 12 usando las fusiones de la mezcla de los mismos copolímeros de bloques no iónicos y surfactante anfifílico. La composición de la mezcla de copolímero/surfactante fue Pluronic F127 : Pluronic P123 : Zonyl FS300 = 3 : 3 : 1 en peso. La relación de carga de copolímero/surfactante : Bifentrina fue 7:1. Los 40,1 mg de la formulación preparada se disolvieron en 100 µl de metanol. La composición de micromezcla

líquida resultante se dispersó en 3,9 ml de agua. Se formó instantáneamente una dispersión ligeramente opalescente. La concentración total de los componentes copolímero/surfactante en esta dispersión fue del 0,88; la concentración de metanol fue del 2,5% v/v. La concentración de Bifentrina en la dispersión fue 1,2 mg/ml como se determinó mediante un espectroscopio de radiación ultravioleta en el Ejemplo 1. La capacidad de carga de la micromezcla con respecto a Bifentrina fue del 14% p/p. El tamaño de las partículas en la dispersión fue 31 nm como se determinó mediante difusión de luz dinámica usando el Aparato de Análisis Potencial Zeta "ZetaPlus" (Brookhaven Instrument Co.). La dispersión fue estable durante por lo menos 24 horas. Después de 40 horas se formaron cristales de Bifentrina. Una alícuota de la dispersión se centrifugó durante 3 minutos a 13.000 rpm. La concentración de Bifentrina en el sobredante fue 1,13 mg/ml y el tamaño de las partículas fue 33,5 nm. Después de la incubación durante 67 horas a temperatura ambiente la dispersión residual aún contenía un 92% de Bifentrina cargada. En consecuencia, el agregado de una cantidad pequeña del solvente orgánico miscible con agua en la composición de micromezcla líquida facilita la formación y deriva en la estabilidad aumentada de las dispersiones acuosas de plaguicida.

Ejemplo 14. Micromezclas de Bifentrina con Copolímeros de Bloques No Iónicos y Surfactante Anfifílico en la Presencia de Solventes Orgánicos

5 La micromezcla de Bifentrina se preparó como se describió en el Ejemplo 12 usando las fusiones de las mezclas de los mismos copolímeros de bloques no iónicos y surfactante anfifílico. La composición de la mezcla de copolímero/surfactante Pluronic F127 : Pluronic P123 : Zonyl FS300 fue 3 : 3 : 1 en peso. La
10 relación de carga de copolímero/surfactante : Bifentrina fue 7:1. Se usaron diferentes solventes orgánicos miscibles con agua para preparar dispersiones acuosas de las micromezclas con la concentración blanco de Bifentrina de 0,3 mg/ml. Las características de las dispersiones finales se presentan en la
15 Tabla 6.

Tabla 6

Solvente	Metanol	Etanol	Isopropanol
Contenido final de solvente, % en volumen.	2,0	1,5	1,5
Concentración total de componentes copolímero y surfactante (% en peso)	0,2	0,2	0,23
Concentración de	0.3	0.3	0.32

Bifentrina (calculada) (mg/ml)			
Tamaño de las paartículas (nm)	41	232	62
Concentración de Bifentrina después de 24 horas de almacenamiento (mg/ml)	0,3	0,1	0,1

Las dispersiones formadas a partir de las micromezclas de Bifentrina que contiene etanol e isopropanol fueron estables durante por lo menos 6 horas mientras la micromezcla de Bifentrina que contiene metanol fue estable durante por lo menos 24 horas. Una alícuota de cada mezcla se centrifugó durante 3 minutos a 13.000 rpm. Los contenidos de Bifentrina en los sobrenadantes se determinaron mediante un espectroscopio de radiación ultravioleta como se describió en el Ejemplo 1 y los datos se presentan en la Tabla 6.

Ejemplo 15. Micromezcla de Bifentrina con Mezclas de Copolímeros de Bloques No Iónicos y un Surfactante Anfifílico No Iónico

La micromezcla de Bifentrina se preparó como se describió en el Ejemplo 12 usando las fusiones de las mezclas de los mismos

copolímeros de bloques no iónicos y surfactante anfifílico, pero con una concentración más alta de Bifentrina. Específicamente, 126 mg de Pluronic F127 y 126 mg de Pluronic P123 se mezclaron con 42 mg de Zonyl FS300, en 105 μ l de 40% de solución acuosa en un matraz de base circular. La mezcla se mezcló completamente al rotar a 85°C en un baño de agua y el agua se removió en vacío. Los 140 mg de polvo fino de Bifentrina, con el tamaño de las partículas inferior a 425 mkm, se mezclaron con la mezcla viscosa de copolímero/surfactante y se fundieron juntos en vacío durante 30 minutos y luego se evaporaron las trazas de agua en vacío. La composición de la mezcla de copolímero/surfactante Pluronic F127 : Pluronic P123 : Zonyl FS300 fue 3 : 3 : 1 en peso. La relación de carga de copolímero:surfactante: Bifentrina fue 7:3,3. La composición fundida se enfrió a la temperatura ambiente. La formulación final fue un sólido similar a cera amarillo. Las siguientes dispersiones acuosas se prepararon como se neutra en la Tabla 7.

Tabla 7

Concentración	Agua	Mezcla de Agua/metanol (A)	Mezcla de Agua/Metanol (B)
Solvente orgánico, % en volumen	0	1,64	0,5
Concentración total de componentes copolímero y surfactante, % en peso	0,13	0,2	0,07
Bifentrina (calculada), mg/ml	0,6	1	0,32
Concentración de Bifentrina después de 18 horas de almacenamiento (mg/ml)	0,04	0,98	0,26

Después de 18 horas de almacenamiento a temperatura ambiente los cristales blancos diminutos de Bifentrina se formaron en la dispersión preparada en la ausencia de un solvente orgánico. En cambio, ambas dispersiones preparadas con los solventes orgánicos miscibles en agua fueron estables y no revelaron ninguna precipitación visible de Bifentrina. Las alícuotas de las dispersiones se centrifugaron durante 3 minutos a 13.000 rpm. Las concentraciones de Bifentrina en los

sobrenadantes se determinaron mediante un espectroscopio de radiación ultravioleta como se describió en el Ejemplo 1. Las dispersiones se mantuvieron estables y no se observó ninguna separación de fases durante por lo menos 26 horas para la micromezcla A y durante 41 horas para la micromezcla B. Las mismas micromezclas que contienen solventes orgánicos (A y B) también fueron estables a una temperatura elevada. Específicamente, la micromezcla B fue estable a 37°C durante por lo menos 20 horas. Se observó la formación de escamas blancas en la dispersión de la micromezcla A después de 5 horas de almacenamiento a 37°C. Sin embargo, un 97% de Bifentrina cargada aún se detectó en ambas dispersiones. En consecuencia, las dispersiones acuosas estables se prepararon usando composiciones de micromezclas que contenían del 26% al 33% en peso de un plaguicida.

Ejemplo 16. Una Micromezcla de Bifentrina con una Mezcla de Copolímeros de Bloques No Iónicos y un Surfactante Anfifílico No Iónico

20

Una micromezcla de Bifentrina se preparó usando las fusiones de las mezclas de copolímeros de bloques no iónicos y un surfactante etoxilado. Específicamente, se usó triestirilfenol etoxilado, Soprophor BSU (Rhodia) en combinación con copolímeros Pluronic, Pluronic F127 y Pluronic P123. 51,5 mg

25

de Pluronic F127 y 50,2 mg de Pluronic P123 se mezclaron con 82 mg de Soprophor BSU en un frasco de vidrio a 85°C. 48 mg de polvo fino de Bifentrina, con el tamaño de las partículas inferior a 425 mkm, se mezclaron con la mezcla viscosa de copolímero/surfactante y se fundieron juntos durante 30 minutos. La composición de la mezcla de copolímero/surfactante Pluronic F127 : Pluronic P123 : Soprophor BSU fue 1 : 1 : 1,6 en peso. La relación de carga de copolímero/surfactante : Bifentrina fue 10:1. La composición fundida se enfrió a la temperatura ambiente. La formulación final fue un sólido similar a cera. 54 mg de la formulación de micromezcla sólida se dispersó en 5,4 ml de agua al agitar. Esto derivó en la formación de una dispersión transparente en 2 horas. La concentración total de los componentes copolímero/surfactante en la mezcla fue del 0,9% en peso. La concentración de Bifentrina en la micromezcla fue 0,94 mg/ml como se determinó mediante el espectroscopio de radiación ultravioleta como se describió en el Ejemplo 1. La capacidad de carga de la micromezcla con respecto a Bifentrina fue del 10,4% p/p. El tamaño de las partículas en la dispersión fue 19 nm como se determinó mediante difusión de luz dinámica usando el Aparato de Análisis Potencial Zeta "ZetaPlus" (Brookhaven Instrument Co.). La dispersión fue estable durante por lo menos 30 horas sin cambios en el tamaño de las partículas o precipitación de Bifentrina.

Ejemplo 17 Una micromezcla de Bifentrina con Mezclas de Copolímeros de Bloques No Iónicos y un Surfactante Anfifílico No Iónico

5 Una micromezcla de Bifentrina se preparó usando fusiones de las mezclas de copolímeros de bloques no iónicos y un surfactante etoxilado. Específicamente, se usó alcohol graso etoxilado (Agnique 90C-3, Cognis) en combinación con copolímeros Pluronic, Pluronic F127 y Pluronic P123. 72,7 mg
10 de Pluronic F127 y 72,6 mg de Pluronic P123 se mezclaron con 95,7 mg de Agnique 90C-3 en un frasco de vidrio a 90°C. 26 mg de polvo fino de Bifentrina, con la partícula de un tamaño inferior a 425 mkm, se mezclaron con la mezcla viscosa de copolímero/surfactante y su fundieron juntos durante 30
15 minutos. La composición de la mezcla de copolímero/surfactante Pluronic F127 : Pluronic P123 : Agnique 90C-3 fue 1 : 1 : 1,3 en peso. La relación de copolímero/surfactante : Bifentrina de carga fue 10 : 1,08. La composición fundida se enfrió a la temperatura ambiente. La composición final fue un sólido
20 similar a cera. 52 mg de la composición de micromezcla se dispersó en 5,2 ml de agua al agitar. Esto derivó en la formación de una dispersión opalescente en 2 horas. La concentración total de los componentes copolímero/surfactante en la mezcla fue del 0,9% en peso. Una alícuota de la
25 micromezcla se centrifugó durante 3 minutos a 13.000 rpm. La

concentración de Bifentrina en el sobrenadante fue 0,54 mg/ml como se determinó mediante un espectroscopio de radiación ultravioleta como se describió en el Ejemplo 1. La capacidad de carga de la micromezcla con respecto a Bifentrina fue del 5,4% p/p. El tamaño de las partículas de micromezclas cargadas con Bifentrina fue 250 nm como se determinó mediante difusión de luz dinámica usando un Aparato de Análisis Potencial Zeta "ZetaPlus" (Brookhaven Instrument Co.). Después de 24 horas de incubación de esta dispersión a la temperatura ambiente se formó un precipitado blanco. A pesar de la precipitación observada el tamaño de las partículas en la dispersión residual fue 315 nm y la dispersión aún combinó un 53% de la Bifentrina cargada inicialmente.

Ejemplo 18. Una Micromezcla de Bifentrina con un Solo Surfactante Anfifílico No Iónico

Se preparó una micromezcla usando (a) Zonyl FS300 como el primer compuesto anfifílico que contiene un grupo perfluorado hidrófobo unido a una cadena de óxido de polietileno hidrófilo y (b) Bifentrina como un segundo compuesto. 329 mg de Zonil FS300 en 823 mg de 40% de solución acuosa se calentó a 100°C. 32,6 mg del polvo fino de Bifentrina, con el tamaño de las partículas inferior a 425 mkm, se mezclaron con la fusión de surfactante durante 30 minutos. La relación de carga de

surfactante : Bifentrina fue 10 : 1. La composición fundida se enfrió a la temperatura ambiente. Se obtuvo el sólido similar a cera amarillo. 70 mg de la composición sólida se dispersó en 7 ml de agua al agitar. Esto derivó en la formación de una dispersión opalescente después de 2 horas. Una alícuota de esta dispersión se centrifugó durante 3 minutos a 13.000 rpm. La concentración de Bifentrina en la micromezcla fue 0,18 mg/ml como se determinó mediante un espectroscopio de radiación ultravioleta como se describió en el Ejemplo A1. La capacidad de carga de la micromezcla con respecto a Bifentrina fue del 1,8% p/p. El tamaño de las partículas en la dispersión de la micromezcla fue 217 nm como se determinó mediante difusión de luz dinámica usando un Aparato de Análisis Potencial Zeta "ZetaPlus" (Brookhaven Instrument Co.). La precipitación se observó después de 24 horas. En este punto de tiempo se detectó solamente el 1% de la Bifentrina cargada inicialmente en las dispersiones. Comparando este ejemplo con los Ejemplos 12 y 13, se puede llegar a la conclusión de que las dispersiones formadas por micromezclas que contienen un solo compuesto anfifílico son menos estables que aquellos formados por micromezclas este compuesto anfifílico y por lo menos un compuesto anfifílico adicional.

Ejemplo 19. Una Micromezcla de Bifentrina con un Solo Copolímero de Bloques No Iónicos

Se preparó una micromezcla usando (a) Pluronic F127 como el primer compuesto anfifílico y (b) Bifentrina como un segundo compuesto. 71,6 mg de Pluronic F127 se mezclaron con 7,1 mg de polvo fino de Bifentrina, con el tamaño de partícula inferior a 425 mkm, y los componentes se fundieron juntos durante 30 minutos a 90°C. La relación de carga de copolímero : Bifentrina fue 10:1. La composición fundida se enfrió a temperatura ambiente y luego se dispersó en 7,16 ml de agua al agitar. La concentración total de Pluronic F127 en la mezcla fue del 1% en peso. Después de 1 hora se formó una dispersión ligeramente opalescente. La concentración de Bifentrina en la dispersión fue 1 mg/ml como se determinó mediante un espectroscopio de radiación ultravioleta como se describió en el Ejemplo 1. La capacidad de carga de la micromezcla con respecto a Bifentrina fue del 10% p/p. El tamaño de las partículas en la dispersión fue 90,5 nm como se determinó mediante difusión de luz dinámica usando un Aparato de Análisis Zeta "ZetaPlus" (Brookhaven Instrument Co.). No se observó ninguna precipitación visible de Bifentrina durante por lo menos 8 horas. Después de 24 horas se observó la formación de suspensiones blancas que contienen cristales finos de Bifentrina. Una alícuota de la micromezcla se centrifugó durante 3 minutos a 13.000 rpm. La concentración de Bifentrina en el sobrenadante fue solamente 0,07 mg/ml. Comparando este experimento con el Experimento 3 se puede

llegar a la conclusión de que la micromezcla preparada usando un solo copolímero de bloques hidrófilo-hidrófobo forma dispersiones acuosas menos estables que las micromezclas que contienen el mismo copolímero y al menos un compuesto anfifílico adicional.

Ejemplo 20. Una Micromezcla de Bifentrina con una Fusión de Copolímero de Bloques No Iónicos

10 Se preparó una micromezcla usando (a) un Tetronic T908 (M 25.000, contenido de EO: 81%, HLB >24) como el primer compuesto hidrófilo y (b) Bifentrina como un segundo compuesto. 36 mg de Tetronic T908 se mezclaron con 4 mg de polvo fino de Bifentrina, con un tamaño de las partículas 15 inferior a 425 mkm, y se fundieron juntos durante 30 minutos a 90°C. La relación de carga de copolímero : Bifentrina fue 9:1. La composición fundida se enfrió a la temperatura ambiente y luego se dispersó en 4 ml de agua. La concentración total de Tetronic T908 en la mezcla fue del 0,9%. Se formó una 20 dispersión opalescente después de 2 horas. La concentración de Bifentrina en la dispersión fue de 1 mg/ml como se determinó mediante un espectroscopio de radiación ultravioleta como se describió en el Ejemplo 1. La capacidad de carga de la micromezcla con respecto a Bifentrina fue del 10% p/p. El 25 tamaño de las partículas en la dispersión fue 119 nm como se

determinó mediante difusión de luz dinámica usando un Aparato de Análisis Potencial Zeta "ZetaPlus" (Brookhaven Instrument Co.). No se observó ninguna precipitación visible de Bifentrina durante por lo menos 32 horas. Después de 24 horas
5 el tamaño de las partículas aumentó a 158 nm.

Ejemplo 21. Una Micromezcla de Bifentrina con una Fusión de Copolímeros de Bloques No Iónicos

10 Se preparó una micromezcla usando (a) un Tetronic T1107 (M 15.000, contenido de EO: 71%, HLB 18-23) como el primer compuesto hidrófilo y (b) Bifentrina como un segundo compuesto. 71 mg de Tetronic T1107 se mezclaron con 7,8 mg del polvo fino de Bifentrina, con el tamaño de las partículas
15 inferior a 425 mkm, y se fundieron juntos durante 30 minutos a 90°C. La relación de carga de copolímero : Bifentrina fue de 9:1. La composición fundida se enfrió a la temperatura ambiente. 22,1 mg de la composición sólida se dispersaron en 2,21 ml de agua al agitar. Esto derivó en la formación de una
20 dispersión opalescente después de 2 horas. La concentración total de Tetronic T1107 en la mezcla fue del 0,9% en peso. La concentración de Bifentrina en la micromezcla fue 0,98 mg/ml como se determinó mediante un espectroscopio de radiación ultravioleta como se describió en el Ejemplo 1. La capacidad
25 de carga de la micromezcla con respecto a Bifentrina fue del

11% p/p. El tamaño de las partículas formadas en la dispersión fue de 89 nm como se determinó mediante difusión de luz dinámica usando un Aparato de Análisis Potencial Zeta "ZetaPlus" (Brookhaven Instrument Co.). No se observó ninguna precipitación visible de Bifentrina durante por lo menos 32 horas. Después de 24 horas el tamaño de las partículas aumentó a 142 nm.

Ejemplo 22. Una Micromezcla de Bifentrina con Mezclas Binarias de Copolímeros de Bloques No Iónicos

Se prepararon mezclas de Bifentrina usando (a) Pluronic F127 (HLB 22, contenido de EO: 70%) como un primer compuesto anfifílico y (b) Tetronic T 90R4 (M 6.900, contenido de EO: 49%, HLB 1-7), como un segundo compuesto. 84,1 mg de Pluronic F127, 81,2 mg de Tetronic 90R4 y 16,7 mg de polvo fino de Bifentrina, con el tamaño de las partículas inferior 425 mkm, se mezclaron y se fundieron juntos durante 30 minutos a 90°C. La composición fundida se enfrió a la temperatura ambiente. La composición de la mezcla de copolímeros fue F127 : Tetronic 90R4 = 1:1 en peso. La relación de carga de copolímeros : Bifentrina fue 10:1. 46,5 mg de la composición sólida se dispersaron en 4,65 ml de agua. Esto derivó en la formación de una dispersión opalescente después de 2 horas. La concentración total de los copolímeros en la mezcla fue del

0,9% en peso. La concentración de Bifentrina en la micromezcla fue 0,9 mg/ml como se determinó mediante un espectroscopio de radiación ultravioleta como se describió en el Ejemplo 1. El tamaño de las partículas de copolímeros cargadas con Bifentrina fue de 88 nm como se determinó mediante difusión de luz dinámica usando un Aparato de Análisis Potencial Zeta "ZetaPlus" (Brookhaven Instrument Co.). No se observó ninguna precipitación visible de Bifentrina durante por lo menos 32 horas. Después de 24 hors el tamaño de las partículas aumentó a 125 nm.

Ejemplo 23. Micromezclas de Bifentrina con Copolímero de Bloques No Iónicos y un Homopolímero Hidrófobo

Se prepararon micromezclas de Bifentrina usando (a) Pluronic F127 (PEO₁₀₀-PPO₆₅-PEO₁₀₀) como el primer compuesto anfifílico y (b) un homopolímero óxido de polipropileno (PPO36, Peso Molecular 2.000) como el segundo compuesto. En resumen, las cantidades definidas de los componentes (Pluronic F127, PPO, y Bifentrina) se mezclaron y se fundieron juntos durante 30 minutos a 80°C. Las composiciones de las fusiones preparadas se presentan en la Tabla 8.

Tabla 8

Composición	Dispersión A	Dispersión B
Composición de la mezcla		
Pluronic F127 : PPO : Bifentrina	3 : 2 : 0,5	3 : 1 : 0,4
Relación de carga		
Polímeros : Bifentrina	10 : 1	10 : 1

Las composiciones fundidas se enfriaron a temperatura ambiente y luego se dispersaron en agua. La concentración total de los
5 polímeros en estas dispersiones fue del 0,9% en peso. Las dispersiones turbias se formaron muy lentamente. No se observó ninguna precipitación visible de Bifentrina. Los tamaños de las partículas en estas dispersiones fueron 184 nm y 191 nm para las Dispersiones A y B, respectivamente (como se
10 determinó mediante difusión de luz dinámica usando un Aparato de Análisis Potencial Zeta "ZetaPlus" (Brookhaven Instrument Co.)). No se observó ninguna precipitación visible de Bifentrina durante por lo menos 24 horas. Después de este tiempo las alícuotas de las micromezclas se centrifugaron
15 durante 3 minutos a 13.000 rpm y la concentración de Bifentrina se determinó en los sobrenadantes. Estas concentraciones fueron 0,24 y 0,37 mg/ml para las Dispersiones A y B, respectivamente, que correspondieron al 25% y al 43% de

la Bifentrina cargada inicialmente. Comparando este ejemplo con el Ejemplo 19 se puede llegar a la conclusión de que agregando un polímero hidrófobo como un segundo compuesto en la micromezcla la estabilidad de la dispersión de plaguicida formada por la micromezcla se incrementa.

Ejemplo 24. Una Micromezcla de Bifentrina con la Mezcla de Copolímeros de Bloques No Iónicos y Surfactante Etoxilado No Iónico

10

Se prepararon micromezclas de Bifentrina usando una combinación de triestirilfenol etoxilado Soprophor BSU (Rhodia) con Pluronic F127 ($\text{PEO}_{100}\text{-PPO}_{65}\text{-PEO}_{100}$). 151,8 mg de Pluronic F127 se mezclaron con 37,8 mg de Soprophor BSU en un frasco de vidrio a 90°C. 20 mg de polvo fino de Bifentrina, el tamaño de las partículas inferior a 425 mkm, se mezclaron con la mezcla viscosa de copolímero/surfactante y se fundieron juntos durante 30 minutos. La composición de la mezcla de copolímero/surfactante fue Pluronic F127 : Soprophor BSU = 4 : 1 : 0,53 en peso. La relación de carga de copolímero/surfactante : Bifentrina fue 9,5 : 1. La fusión se enfrió a la temperatura ambiente y se obtuvo un material sólido blanco. 20,5 mg de esta composición se dispersaron en 3,9 ml de agua al agitar. Esto derivó en la formación de una dispersión prácticamente transparente en 40 minutos. La

20

25

concentración total de los componentes copolímero/surfactante en la mezcla fue del 0,5%. La concentración de Bifentrina en la micromezcla fue 0,5 mg/ml como se determinó mediante un espectroscopio de radiación ultravioleta como se describió en el Ejemplo 1. La capacidad de carga de la micromezcla con respecto a Bifentrina fue del 10,6% p/p. El tamaño de las partículas formadas en la dispersión fue de 25,6 nm como se determinó mediante difusión de luz dinámica usando un Aparato de Análisis Potencial Zeta "ZetaPlus" (Brookhaven Instrument Co.). La dispersión fue estable durante por lo menos 18 horas que no reveló ningún cambio en el tamaño de las partículas.

Ejemplo 25. Una Micromezcla de Bifentrina con una Mezcla Binaria de Copolímero de Bloques No Iónicos y Surfactante Etoxilado No Iónico

Se preparó una mezcla de bifentrina usando fusiones de mezclas binarias de copolímeros de bloques no iónicos y surfactantes etoxilados. Específicamente, se usó triestirilfenol etoxilado (Soprophor BSU, Rhodia) en combinación con Pluronic F127 (PEO₁₀₀-PPO₆₅-PEO₁₀₀). Inicialmente, 151,8 mg de Pluronic F127 se mezclaron con 37,8 mg de Soprophor BSU en un frasco de vidrio a 90°C. Luego, 20 mg del polvo fino de bifentrina, que contenía partículas de un tamaño de 425 mkm y menos, se mezclaron con la mezcla viscosa de copolímero/surfactante y se

fundieron juntos durante 30 minutos. La composición de la mezcla de copolímero/surfactante fue Pluronic F127 : Soprophor BSU = 4 : 1 : 0,53 en peso. La carga de copolímero/surfactante : bifentrina fue 9,5:1. La composición fundida se enfrió a la temperatura ambiente y se obtuvo un material sólido blanco. 20,5 mg de una formulación sólida se rehidrataron en 3,9 ml de agua al agitar y se formó una dispersión prácticamente transparente en 40 minutos. La concentración total de los componentes copolímero/surfactante en la mezcla fue del 0,5%.

El contenido de bifentrina en la composición se determinó mediante un espectroscopio de radiación ultravioleta como se describió en el Ejemplo 1 y fue de 0,5 mg/ml. La capacidad de carga de la micromezcla con respecto a bifentrina fue del 10,6% p/p. El tamaño de las partículas de la micromezcla cargadas con fibentrina fue de 25,6 nm como se determinó mediante difusión de luz dinámica usando un Aparato de Análisis Potencial Zeta "ZetaPlus" (Brookhaven Instrument Co.). La dispersión fue estable por lo menos durante 18 horas sin cambios en el tamaño de las partículas.

20

Ejemplo 26. Micromezclas de Bifentrina con Fusiones de Copolímeros de Bloques No Iónicos

Las micromezclas de bifentrina se prepararon usando fusiones de copolímeros de bloques Tetronic. Los Tetronic son

- copolímeros de bloques de cuatro brazos de la fórmula general (IV) obtenidos mediante la polimerización secuencial de óxido de propileno y óxido de polietileno sobre etilendiamina. Las cantidades calculadas de los copolímeros Tetronic y polvo fino de bifentrina, que contenían partículas de un tamaño de 425 mkm y menos, se mezclaron y se fundieron juntos durante 30 minutos a 85°C. La relación de carga de copolímero:bifentrina fue de 9:1. Las composiciones fundidas se enfriaron a la temperatura ambiente y luego se hidrataron en agua al agitar.
- 10 Las características de Tetronic T908 y T1107 usados en estos experimentos y las composiciones de las mezclas finales fueron las que se muestran en la Tabla 9.

Tabla 9

Copolímero	Tetronic T 908	Tetronic T 1107
Peso molecular	25.000	15.000
HLB	> 24	18-23
Concentración de copolímero en dispersión (% en peso)	0,9	0,9
Contenido de bifentrina (calculada, mg/ml)	1	1

- 15 Después de 2 horas se formaron dispersiones ligeramente opalescentes. El tamaño de las partículas copoliméricas

cargadas con bifentrina fueron 110 nm para la dispersión de Tetronic T908/BF y 89 nm para la dispersión de Tetronic T1107, respectivamente. No se observó ninguna precipitación visible de bifentrina durante por lo menos 22 horas. Las mediciones de tamaño realizadas después de 22 horas revelaron un aumento en el tamaño de las partículas hasta 140-150 nm en ambos casos pero las dispersiones permanecieron estables.

Ejemplo 27. Una micromezcla de bifentrina con Fusiones de Copolímeros de Bloques No Iónicos

Se preparó una micromezcla de bifentrina usando fusiones de copolímeros de bloques de Tetronic y Pluronic. Específicamente, la mezcla binaria del copolímero de bloques de cuatro brazos con la estructura general (IVa), Tetronic 90R4, que tiene bloques de poli(propileno óxido) en el exterior de la macromolécula (peso molecular 6.900, HLB 1-7) y Pluronic F127 (HLB 22) se usó para preparar una composición con bifentrina. 84,1 mg de Pluronic F127 se mezclaron con 81,2 mg de Tetronic 90R4 en un frasco de vidrio a 80°C. 16,7 mg de polvo fino de bifentrina, que contenía partículas de un tamaño de 425 mkm y menos, se mezclaron con la mezcla viscosa de copolímeros y se fundieron juntos durante 30 minutos. La composición de la mezcla de copolímero/bifentrina fue Pluronic F127 : Tetronic 90R4 : BF = 1 : 1 : 0,2 en peso. La relación

de carga de copolímeros/bifentrina fue 10:1. la composición fundida se enfrió a la temperatura ambiente y se obtuvo un material similar a cera amarillo. 46,5 mg de la composición final se rehidrataron en 4,65 ml de agua y se formó una
5 dispersión opalescente en 2 horas. La concentración total de los componentes de copolímeros en la mezcla fue del 0,9%. La capacidad de carga de la micromezcla con respecto a bifentrina fue del 9,2% p/p. El tamaño de las partículas de la micromezcla cargadas con con bifentrina fue 87,5 nm como se
10 determinó mediante difusión de luz dinámica usando un Aparato de Análisis Zeta "ZetaPlus" (Brookhaven Instrument Co.). La dispersión fue estable por lo menos durante 22 horas. Las mediciones de tamaño realizadas en 22 horas revelaron un aumento en el tamaño de las partículas hasta 124 nm. No se
15 observó ninguna precipitación visible de bifentrina.

Ejemplo 28. Una Micromezcla de Bifentrina con una Mezcla Binaria de Copolímero de Bloques No Iónicos y Surfactante Etoxilado No Iónico

20

Se preparó una micromezcla de bifentrina usando fusiones de mezclas binarias de copolímeros de bloques no iónicos y surfactantes etoxilados. Específicamente, se usó triestirilfenol etoxilado (Soprophor BSU, Rhodia) en
25 combinación con Tetronic T 908 (peso molecular de 25.000, HLB

>24). 210 mg de Tetronic T908 se mezclaron con 70,2 mg de Soprophor BSU en un frasco de vidrio a 80°C. 58,8 mg de polvo fino de bifentrina, que contenía partículas de un tamaño de 425 mkm y menos, se mezclaron con la mezcla viscosa de copolímero/surfactante y se fundieron juntos durante 30 minutos. Las composiciones de la mezcla de copolímero/surfactante/bifentrina fue Tetronic T908 : Soprophor BSU = 3 : 1 : 0,85 en peso. La relación de carga de copolímero/surfactante : bifentrina fue 5,8:1. La composición fundida se enfrió a la temperatura ambiente y se obtuvo un material sólido blanco. 41,7 mg de la formulación sólida se rehidrató en 4,17 ml de agua toda la noche y se formó una dispersión opaca estable. La concentración total de componentes de copolímero/surfactante en la mezcla fue del 0,8%. La capacidad de carga de la micromezcla con respecto a bifentrina fue del 17,3% p/p. El tamaño de las partículas de la micromezcla cargadas con bifentrina fue 87,4 nm como se determinó mediante difusión de luz dinámica usando un Aparato de Análisis Potencial Zeta "ZetaPlus" (Brookhaven Instrument Co.). La dispersión fue estable por lo menos durante 16 horas sin cambios en el tamaño de las partículas. La formación de cristales diminutos de bifentrina se observó al almacenar la dispersión a temperatura ambiente después de 20 horas.

Ejemplo 29. Una Micromezcla de Bifentrina con Copolímero de Bloques No Iónicos y Surfactante Etoxilado No Iónico

Se preparó una micromezcla de bifentrina usando fusiones de
5 mezclas de copolímero de bloques no iónicos y surfactante
etoxilado. Específicamente, se usó un alcohol graso etoxilado
(Agnique 90C-3, Cognis) en combinación con dos copolímeros
Pluronic, Pluronic F127 (PEO₁₀₀-PPO₆₅-PEO₁₀₀) y Pluronic P123
(PEO₂₀-PPO₆₉-PEO₂₀). 40,4 mg de Pluronic F127 y 40,3 mg de
10 Pluronic P123 se mezclaron con 21,9 mg de Agnique 90C-3 en un
frasco de vidrio. 18,6 mg de polvo fino de bifentrina, que
contenía partículas de un tamaño de 425 mkm y menos, se
mezclaron con la mezcla viscosa de copolímero/surfactante y se
fundieron juntos durante 30 minutos a 80°C. La composición de
15 la mezcla de copolímero/surfactante fue Pluronic F127 :
Pluronic P123 : Agnique 90C-3 = 2 : 2 : 1 en peso. La relación
de carga de copolímero/surfactante : bifentrina fue 10:1,8. La
composición fundida se enfrió a la temperatura ambiente. La
formulación final fue un sólido similar a cera. 12,3 mg de
20 formulación sólida se mezclaron con 80 µl de metanol hasta la
disolución completa y luego se agregaron 2,46 ml de agua. Se
formó inmediatamente una dispersión ligeramente opalescente.
La concentración total de los componentes
copolímero/surfactante en la mezcla fue del 0,4% y el
25 contenido de metanol fue del 3% v/v. El contenido de

bifentrina en la micromezcla fue 0,74 mg/ml. La capacidad de carga de la micromezcla con respecto a bifentrina fue del 15,3% p/p. El tamaño de las partículas de copolímero cargadas con bifentrina fue 96 nm como se determinó mediante difusión de luz dinámica mediante un Aparato de Análisis Potencial Zeta "ZetaPlus" (Brookhaven Instrument Co.). La micromezcla fue estable durante 32 horas.

Ejemplo 30. Una Micromezcla de Bifentrina Copolímero de Bloques No Iónicos y Surfactante Etoxilado No Iónico

Se preparó una micromezcla de bifentrina usando mezclas de copolímeros de bloques no iónicos y surfactantes etoxilados. Específicamente, se usó cocoalquil amina etoxilada (Ethoquad C/25, AkzoNobel) en combinación con Tetronic T 908 (peso molecular 25.000, HLB >24). Todos los componentes de la mezcla se usaron como soluciones de material al 10% en acetonitrilo. Se agregaron soluciones que contenían 7,6 mg de copolímero Tetronic, 0,4 mg de Ethoquad C/25, y 2 mg de bifentrina a un matraz de base circular, se mezclaron totalmente al rotar a 45°C en un baño de agua y luego se evaporaron con rotor los solventes y las trazas de agua en vacío. La composición de la mezcla de copolímero/surfactante fue Tetronic T908 : Ethoquad C/25 = 19 : 1 en peso. La relación de carga de copolímero/surfactante : bifentrina fue 4:1. La película

sólida obtenida se rehidrató en 4 ml de agua (el contenido blanco de bifentrina es 0,5 mg/ml) e inmediatamente se formó una dispersión ligeramente opalescente. La concentración total de los componentes de copolímero/surfactante en la mezcla fue del 0,2%. El contenido de bifentrina en la micromezcla se determinó mediante un espectroscopio de radiación ultravioleta como se describió en el Ejemplo 1 y fue 0,49 mg/ml. El contenido de bifentrina en la micromezcla se determinó mediante un espectroscopio de radiación ultravioleta como se describió en el Ejemplo 1 y fue 0,49 mg/ml. La capacidad de carga de la micromezcla con respecto a bifentrina fue del 20% p/p. El tamaño de las partículas de la micromezcla cargadas con bifentrina fue 107 nm como se determinó mediante difusión de luz dinámica usando un Aparato de Análisis Potencial Zeta "ZetaPlus" (Brookhaven Instrument Co.). La dispersión fue estable por lo menos durante 23 horas. La mediciones del tamaño realizadas en 23 horas revelaron un aumento en el tamaño de las partículas de hasta 167 nm. No se observó ninguna precipitación visible de bifentrina. Después del almacenamiento durante 42 horas a temperatura ambiente, una alícuota de la micromezcla se centrifugó durante 2 minutos a 12.000 rpm. El contenido de bifentrina en el sobrenadante fue 0,13 mg/ml o del 26% de la bifentrina cargada inicialmente.

Ejemplo 31. Una Micromezcla de Bifentrina con un Copolímero de Bloques No Iónicos

Se preparó una micromezcla de bifentrina usando un copolímero de bloques Pluronic P85 ($n = 26$, $m = 40$) de un balance hidrófilo-lipófilo de producto intermedio (HLB 12-18). 8 mg de Pluronic P85 se mezclaron con 2 mg de polvo fino de bifentrina, que contenían partículas de un tamaño de 425 mkm y menos, se disolvieron en 1 ml de acetonitrilo, y se mezclaron totalmente al rotar a 45°C en un baño de agua y luego se evaporaron con un rotor el solvente y las trazas de agua en vacío. La relación de carga de copolímero : bifentrina fue 4:1. La composición preparada se rehidrató en 2 ml de agua (el contenido blanco de bifentrina fue 1 mg/ml) e inmediatamente se formó una dispersión prácticamente transparente. La concentración total de Pluronic P85 en la mezcla fue del 0,4%. El contenido de bifentrina en la micromezcla se determinó mediante un espectroscopio de radiación ultravioleta como se describió en el Ejemplo 1 y fue 1 mg/ml. La capacidad de carga de la micromezcla con respecto a bifentrina fue del 20% p/p. El tamaño de las partículas de copolímero cargadas con bifentrina fue 35 nm como se determinó mediante difusión de luz dinámica usando el Aparato de Análisis Potencial Zeta "ZetaPlus" (Brookhaven Instrument Co.). No se observó ninguna precipitación visible de bifentrina durante por lo menos 18

horas. Una dispersión similar preparada a un contenido blanco de bifentrina de 0,5 mg/ml fue estable durante por lo menos 26 horas. Las mediciones de tamaño realizadas durante el almacenamiento de las dispersiones a temperatura ambiente 5 revelaron un aumento en el tamaño de las partículas como se muestra en la Tabla 10.

Tabla 10

Tiempo (horas)	Contenido de bifentrina en dispersión	
	1 mg/ml	0.5 mg/ml
	Tamaño de partículas, nm	
0	35	34
2	53	54
7	64	70
18	82	75
26	Precipitación	85

Ejemplo 32. Una Micromezcla de Bifentrina con Copolímero de 10 Bloques No Iónicos y Surfactante Etoxilado No Iónicos

Se preparó un micromezcla de bifentrina usando mezclas de copolímeros de bloques no iónicos y surfactantes etoxilados. Específicamente, se usó cocoalquil amina etoxilada (Ethoquad 15 C/25, AkzoNobel) en combinación con Tetronic T1107 (peso

molecular de 15.000, HLB 18-23). Todos los componentes de la mezcla se usaron como una solución de material al 10% en acetonitrilo. Se agregaron soluciones que contienen 7,6 mg de copolímero Tetronic, 0,4 mg de Ethoquad C/25 y 2 mg de bifentrina al matraz de base circular, se mezclaron totalmente al rotar a 45°C en un baño de agua y luego se evaporaron con un rotor los solventes y trazas de agua en vacío. La composición de la mezcla de copolímero/surfactante fue Tetronic T 1107 : Ethoquad C/25 = 19 : 1 en peso. La relación de carga de copolímero/surfactante : bifentrina fue 4:1. La película sólida obtenida se rehidrató en 4 ml de agua (el contenido blanco de bifentrina es 0,5 mg/ml) e inmediatamente se formó una dispersión ligeramente opalescente. La concentración total de los componentes copolímero/surfactante en la mezcla fue del 0,2%. El contenido de bifentrina en la micromezcla se determinó mediante un espectroscopio de radiación ultravioleta como se describió en el Ejemplo 1 y fue 0,48 mg/ml. La capacidad de carga de la micromezcla con respecto a bifentrina fue del 20% p/p. El tamaño de las partículas de la micromezcla cargadas con bifentrina fue 43 nm como se determinó mediante difusión de luz dinámica usando un Aparato de Análisis Potencial Zeta "ZetaPlus" (Brookhaven Instrument Co.). La dispersión fue estable por lo menos durante 30 horas. Las mediciones de tamaño realizadas en 30 horas revelaron un aumento en el tamaño de las partículas

hasta 120 nm. No se observó ninguna precipitación visible de bifentrina. Después del almacenamiento durante 42 horas a temperatura ambiente, una alícuota de la micromezcla se centrifugó durante 2 minutos a 12.000 rpm. El contenido de
5 bifentrina en el sobrenadante fue 0,2 mg/ml o del 40% de la bifentrina cargada inicialmente.

Ejemplo 33. Una Micromezcla de Bifentrina con mezclas de Copolímeros de Bloques No Iónicos con Surfactantes Etoxilados
10 No Iónicos

Se preparó una micromezcla de bifentrina usando mezclas de copolímeros de bloques no iónicos y surfactantes etoxilados. Específicamente, se usó cocoalquil amina etoxilada (Ethoquad
15 C/25, AkzoNobel) en combinación con Tetronic T 1107, copolímero tetrafuncional de poli(óxido de propileno) y poli(óxido de etileno) (peso molecular 15.000, HLB 18-23). Todos los componentes de la mezcla se usaron como soluciones de material al 10% en acetonitrilo. Se agregaron soluciones
20 que contienen 7,6 mg de copolímero Tetronic, 0,4 mg de Ethoquad C/25, y 2 mg de bifentrina a un matraz de base circular, se mezclaron completamente al rotar a 45°C en un baño de agua y luego se evaporaron con un rotor los solventes y trazas de agua en vacío. La composición de la mezcla de
25 copolímero/surfactante fue T1107 : Ethoquad C/25 = 19 : 1 en

peso. La relación de carga de copolímero/surfactante :
bifentrina fue 4:1. La película sólida obtenida se rehidrató
en 4 ml de agua (el contenido blanco de bifentrina es 0,5
mg/ml) y se formó inmediatamente una dispersión ligeramente
5 opalescente. La concentración total de los componentes
copolímero/surfactante en la mezcla fue del 0,2%. El contenido
de bifentrina en la micromezcla se determinó mediante un
espectroscopio de radiación ultravioleta como se describió en
el Ejemplo 1 y fue 0,48 mg/ml. La capacidad de carga de la
10 micromezcla con respecto a bifentrina fue del 20% p/p. El
tamaño de las partículas de la micromezcla cargadas con
bifentrina fue 43 nm como se describió mediante difusión de
luz dinámica usando un Aparato de Análisis Potencial Zeta
"ZetaPlus" (Brookhaven Instrument Co.). La dispersión fue
15 estable por lo menos durante 30 horas. Las mediciones del
tamaño realizadas en 30 horas revelaron un aumento en el
tamaño de las partículas hasta 120 nm. No se observó ninguna
precipitación visible de bifentrina. Después del
almacenamiento durante 42 horas a temperatura ambiente, una
20 alícuota de la micromezcla se centrifugó durante 2 minutos a
12.000 rpm. El contenido de bifentrina en el sobrenadante fue
0,2 mg/ml o del 40% de la bifentrina cargada inicialmente.

Ejemplo 34. Micromezcla de Bifentrina con Copolímero de
25 Bloques No Iónicos

La micromezcla de bifentrina se preparó usando un copolímero de bloques de Pluronic P85 ($n = 26$, $m = 40$) de equilibrio de hidrófilo-lipófilo (HLB 12-18). 8 mg de Pluronic P85 se mezclaron con 2 mg de polvo fino de bifentrina, que contenían 5 partículas de un tamaño de 425 mkm y menos, se disolvieron en 1 ml de acetonitrilo, y se mezclaron completamente al rotar a 45°C en un baño de agua y luego se evaporaron con un rotor el solvente y las trazas de agua en vacío. La relación de carga de copolímero : bifentrina fue 4:1. La composición preparada 10 se rehidrató en 2 ml de agua (el contenido blanco de bifentrina fue 1 mg/ml) y se formó inmediatamente una dispersión prácticamente transparente. La concentración total de Pluronic P85 en la mezcla fue del 0,4%. El contenido de bifentrina en la micromezcla se determinó mediante un 15 espectroscopio de radiación ultravioleta como se describió en el Ejemplo 1 y fue 1 mg/ml. La capacidad de carga de la micromezcla con respecto a bifentrina fue del 20% p/p. El tamaño de las partículas del copolímero cargadas con bifentrina fue 35 nm como se determinó mediante difusión de 20 luz dinámica usando un Aparato de Análisis Potencial Zeta "ZetaPlus" (Brookhaven Instrument Co.). No se observó ninguna precipitación visible de bifentrina durante por lo menos 18 horas. La dispersión similar preparada a un contenido blanco de bifentrina de 0,5 mg/ml fue estable durante por lo menos 26 25 horas. Las mediciones de tamaño realizadas durante el

almacenamiento de las dispersiones a temperatura ambiente revelaron un aumento en el tamaño de las partículas como se meustra en la Tabla 11.

Tabla 11

Tiempo (horas)	Contennido de bifentrina en dispersión	
	1 mg/ml	0.5 mg/ml
	Tamaño de las partículas, nm	
0	35	34
2	53	54
7	64	70
18	82	75
26	Precipitación	85

5

Ejemplo 35. Micromezcla de Bifentrina con Copolímeros de Bloques No Iónicos

Se preparó una micromezcla de bifentrina usando un copolímero de bloque Pluronic R. Los copolímeros Pluronic R tienen una estructura general (III) y comprenden bloques de óxido de etileno (EO) y óxido de propileno (PO) dispuestos de la siguiente manera $PO_n-EO_m-PO_n$, que es a la inversa de la estructura de Pluronic. Las cantidades calculadas de Pluronic

10

25R4 ($\text{PO}_{19}\text{-EO}_{33}\text{-PO}_{19}$, peso molecular de 3500, HLB 8) y polvo fino de bifentrina, que contenía partículas de un tamaño de 425 mkm y menos, se disolvieron cada una en acetonitrilo para preparar soluciones al 10% de cada componente. Las soluciones
5 que contienen 8 mg de copolímero 25R4 y 2 mg de bifentrina se agregaron a un matraz de base circular, se mezclaron completamente al rotar a 45°C en un baño de agua y luego se evaporaron con un rotor solventes y trazas de agua en vacío. La relación de carga de copolímero : bifentrina fue 4:1. La
10 composición preparada se rehidrató en 2 ml de agua (el contenido deseado de bifentrina fue 1 mg/ml) y se formó inmediatamente una dispersión prácticamente transparente. La concentración total de componentes de copolímero en la mezcla fue del 0,4%. El contenido de bifentrina en la micromezcla se
15 determinó mediante un espectroscopio de radiación ultravioleta como se describió en el Ejemplo 1 y fue 1 mg/ml. La capacidad de carga de la micromezcla con respecto a bifentrina fue del 20% p/p. El tamaño de las partículas de la micromezcla cargadas con bifentrina fue 106 nm como se determinó mediante
20 difusión de luz dinámica usando un Aparato de Análisis Potencial Zeta "ZetaPlus" (Brookhaven Instrument Co.). La dispersión fue estable por lo menos durante 24 horas sin cambios en el tamaño de la micromezcla.

Ejemplo 36 Una micromezcla de Bifentrina con Copolímero de Bloques No Iónicos y Surfactante Etoxilado No Iónico

Se preparó una micromezcla de bifentrina usando una mezcla de
5 copolímeros de bloques de Pluronic R y surfactantes
etoxilados. Específicamente, se usó triestirilfenol etoxilado
(Soprophor BSU, Rhodia) en combinación con un copolímero de
Pluronic 25R4 ($\text{PO}_{19}\text{-EO}_{33}\text{-PO}_{19}$, peso molecular 3600, HLB 8). Las
cantidades calculadas del copolímero Pluronic 25R4, Soprophor
10 BSU, y polvo fino de bifentrina, que contenía partículas de un
tamaño de 425 mkm y menos, se disolvieron respectivamente en
acetonitrilo para preparar soluciones al 10% de cada
componente. Se agregaron soluciones que contienen 7 mg de
copolímero Pluronic 25R4, 1 mg de surfactante Soprophor BSU, y
15 2 mg de bifentrina a un matraz de base circular, se mezclaron
completamente al rotar a 45°C en un baño de agua y luego se
evaporaron con un rotor los solventes y trazas de agua en
vacío. La composición de la mezcla de copolímero/surfactante
fue Pluronic 25R4 : Soprophor BSU = 7 : 1 en peso. La relación
20 de carga de copolímero/surfactante : bifentrina fue 4:1. La
composición preparada se rehidrató en 2 ml de agua (el
contenido deseado de bifentrina fue 1 mg/ml) y se formó
inmediatamente una dispersión transparente. La concentración
total de componentes de copolímero/surfactante en la mezcla
25 fue del 0,4%. El contenido de bifentrina en la micromezcla se

determinó mediante un espectroscopio de radiación ultravioleta como se describió en el Ejemplo A1 y fue 1 mg/ml. La capacidad de carga de la micromezcla con respecto a bifentrina fue del 20% p/p. El tamaño de las partículas de micromezcla cargadas con bifentrina fue 33 nm como se determinó mediante difusión de luz dinámica usando un Aparato de Análisis Potencial Zeta "ZetaPlus" (Brookhaven Instrument Co.). Las mediciones de tamaño realizadas en 13 horas revelaron un aumento en el tamaño de las partículas hasta 52 nm. La precipitación de bifentrina se observó después del almacenamiento de la dispersión durante 24 horas a temperatura ambiente.

Ejemplo 37 Una micromezcla de Fungicida con Copolímero de Bloques No Iónicos y Surfactante Etoxilado No Iónico

15

Se preparó una micromezcla de flutriafol, un fungicida de triazol, usando una mezcla de copolímero de bloques Pluronic no iónico y surfactante etoxilado. Específicamente, se usó triestirilfenol etoxilado (Soprophor BSU, Rhodia) en combinación con Pluronic P123 (PEO₂₀-PPO₆₉-PEO₂₀, peso molecular 5.750, HLB 8). Las cantidades calculadas de Pluronic P123 y Soprophor BSU se disolvieron cada uno en acetonitrilo para preparar soluciones al 10% de cada componente. Flutriafol se disolvió en acetonitrilo para preparar una solución al 4%. Las soluciones que contienen 7 mg de copolímero Pluronic P123, 1

mg de surfactante Soprophor BSU, y 2 mg de flutriafol se mezclaron totalmente juntos mediante la evaporación de los solventes. La composición de la mezcla de copolímero/surfactante fue Pluronic P123 : Soprophor BSU = 7 : 1 en peso. La relación de carga de copolímero/surfactante : flutriafol fue 4:1. La micromezcla preparada se rehidrató en 2 ml de agua (el contenido deseado de flutriafol fue 1 mg/ml) y e inmediatamente se formó una dispersión transparente. La concentración total de los componentes copolímero/surfactante en la mezcla fue del 0,4%. La capacidad de carga de la micromezcla con respecto a flutriafol fue del 20% p/p. El tamaño de las partículas de la micromezcla cargadas con flutriafol fue 18 nm como se determinó mediante difusión de luz dinámica usando un Aparato de Análisis Potencial Zeta "ZetaPlus" (Brookhaven Instrument Co.). La precipitación de flutriafol se observó después del almacenamiento de la dispersión durante 8 horas a temperatura ambiente.

Ejemplo 38. Micromezcla de fungicida con Copolímeros de Bloques No Iónicos y Surfactante Etoxilado Aniónico

Se prepararon micromezclas de flutriafol, un fungicida de triazol, usando mezclas binarias de copolímero de bloques no iónicos y surfactante etoxilado aniónico. Específicamente, se usó triestirilfenol fosfatado y etoxilado con un HLB

equivalente a 16 (Soprophor 3D33, Rhodia) en combinación con Tetronic T 1107 (peso molecular 15.000, HLB 24). Las cantidades calculadas de Tetronic T1107 y flutriafol se disolvieron en acetonitrilo para preparar soluciones al 10% y 4%, respectivamente. Se preparó una solución al 17% de Soprophor 3D33 en etanol. Se prepararon micromezclas como se describió en el Ejemplo 39. Las composiciones de las mezclas finales fueron las que se muestran en la Tabla 12.

10 Tabla 12

Composición	37A	37B
Composición de mezcla de Tetronic T1107 : Soprophor 3D33 (en peso)	7 : 1	7 : 1
Relación de carga de copolímero/surfactante : flutriafol	4 : 1	5,3 : 1
Carga deseada (%)	20,0	15,8

Las composiciones preparadas se rehidrataron en 2 ml de agua e inmediatamente se formaron dispersiones transparentes. El tamaño de las partículas de la micromezcla cargadas con flutriafol (como se determinó mediante difusión de luz dinámica usando un Aparato de Análisis Potencial Zeta "ZetaPlus" (Brookhaven Instrument Co.), el contenido deseado y la estabilidad de la dispersión se presentan en la Tabla 13.

Tabla 13

Composición	37A	37B
Concentración de componentes copolímero/surfactante (% en peso)	0,4	0,4
Contenido deseado de flutriafol (mg/ml)	1,0	0,75
Tamaño de las partículas (nm)	43	37
Estabilidad de la dispersión (horas)	4	7

Ejemplo 39. Una Micromezcla de fungicida con Copolímeros de Bloques No Iónicos y Surfactante Etoxilado Aniónico

5

Una micromezcla de azoxistrobina, un fungicida de estobilurina sistémico, se preparó usando mezclas binarias de copolímro de bloques no iónicos y surfactante etoxilado aniónico. Específicamente, se usó triestirilfenol con un HLB igual a 16 (Soprophor 3D33, Rhodia) en combinación con Tetronic T 1107 (peso molecular 15.000, HLB 24). Una cantidad calculada de copolímero Tetronic T1107 se disolvió en acetonitrilo para preparar una solución al 10%. Azoxistrobina se disolvió en acetonitrilo para preparar una solución al 4%. Se preparó una solución al 17% de Soprophor 3D33 en etanol. Las soluciones que contienen 6 mg de copolímero Tetronic T1107, 2 mg de surfactante Soprophor 3D33, y 2 mg de azoxistrobina se

10

15

mezclaron completamente juntos y luego se evaporaron los solventes. La composición de la mezcla de copolímero/surfactante fue Tetronic T1107 : Soprophor 3D33 = 3 : 1 en peso. La relación de carga de copolímero/surfactante : azoxistrobina fue 4 : 1. La composición preparada se rehidrató en 2 ml de agua (el contenido deseado de azoxistrobina fue 1 mg/ml) y se formó una dispersión opalescente. La concentración total de los componentes copolímero/surfactante en la mezcla fue del 0,4%. La capacidad de carga de la micromezcla con respecto a azoxistrobina fue 20% p/p. El tamaño de las partículas de la mezcla cargadas con azoxistrobina fue 130 nm como se determina mediante difusión de luz dinámica usando un Aparato de Análisis Zeta "ZetaPlus" (Brookhaven Instrument Co.). La dispersión se hizo más turbia al almacenarla a temperatura ambiente. No se observó ninguna precipitación visible en la dispersión durante por lo menos 4 horas.

Ejemplo 40. Micromezclas de fungicida con Copolímero de Bloques No Iónicos y Surfactantes Etoxilados Aniónicos

Se prepararon micromezclas de azoxistrobina, un fungicida de estobilurina, usando mezclas binarias de Tetronic T704 (peso molecular 5.500, HLB 15) y surfactante triestirilfenol fosfatado y etoxilado aniónico, Soprophor 3D33. Se preparó una

micromezcla como se describió en el Ejemplo A36. Soluciones en solventes orgánicos que contienen Tetronic T704, Soprophor 3D33, y azoxistrobina se mezclaron totalmente juntos y luego se evaporaron los solventes. Las composiciones de las mezclas
5 finales fueron las que se muestran en la Tabla 14.

Tabla 14

Composición	39A	39B
Composición de mezcla de Tetronic T704 : Soprophor 3D33 (en peso)	3,5 : 1	4 : 1
Relación de carga de copolímero/surfactante : azoxistrobina	9 : 1	8 : 1
Carga deseada (%)	10,0	11,0

Las micromezclas preparadas se rehidrataron en 2 ml de agua.
10 El tamaño de las partículas de la micromezcla cargadas con azoxistrobina (como se determinó mediante difusión de luz dinámica usando un Aparato de Análisis Potencial Zeta "ZetaPlus" (Brookhaven Instrument Co.)), el contenido deseado de azoxistrobina y la estabilidad de las dispersiones se
15 presentan en la Tabla 15.

Tabla 15

Composición	39A	39B
Concentración de componentes copolímero/surfactante (% en peso)	0,45	0,4
Contenido deseado de azoxistrobina (mg/ml)	0,5	0,75
Aspecto de la dispersión	transparente	turbia
Tamaño de partículas (nm)	11	148
Estabilidad de la dispersión (horas)	4	5

Ejemplo 41 Micromezcla de Fungicida con Copolímero de Bloques No Iónicos y Surfactante que Contiene Flúor No Iónico

5

La micromezcla de flutriafol se preparó usando una mezcla de un copolímero de bloques no iónicos y un surfactante que contiene flúor. Específicamente, un surfactante Zonyl FS300 (DuPont) que contiene un grupo de extremo hidrófobo perfluorado y un grupo inicial de poli(óxido de etileno), se usó en combinación con Tetronic T1107 (peso molecular 15.000, HLB 24). Se preparó una micromezcla como se describió en el Ejemplo 34. En resumen, soluciones en solventes orgánicos que contienen 6 mg de copolímero Tetronic T1107, 2 mg de

10

surfactante Zonyl FS300 y 2 mg de flutriafol se mezclaron totalmente juntos y luego se evaporaron los solventes. La composición de la mezcla de copolímero/surfactante fue Tetronic T1107 : Zonyl FS300 = 3:1 en peso. La relación de
5 carga de copolímero/surfactante : flutriafol fue 4:1. La composición preparada se rehidrató en 2 ml de agua (el contenido deseado de flutriafol fue 1 mg/ml) y se formó una dispersión prácticamente transparente. La concentración total de los componentes copolímero/surfactante en la mezcla fue del
10 0,4%. La capacidad de carga de la micromezcla con respecto a flutriafol fue del 20% p/p. El tamaño de las partículas de la micromezcla cargadas con flutriafol fue 111 nm como se determinó mediante difusión de luz dinámica usando un Aparato de Análisis Potencial Zeta "ZetaPlus" (Brookhaven Instrument
15 Co.). No se observó ninguna precipitación visible en la dispersión durante por lo menos 4 horas.

Ejemplo 42 Micromezcla de Fungicida con Mezclas de Copolímeros de Bloques No Iónicos con Surfactantes que Contienen Flúor No
20 Iónicos

Se preparó una micromezcla de azoxistrobina usando una mezcla de copolímero de bloques no iónicos y un surfactante que contiene flúor. Específicamente, se usó el surfactante Zonyl
25 FS300 (DuPont) que contiene un grupo de extremo hidrófobo

perfluorado y un grupo inicial poli(óxido de etileno) hidrófilo, en combinación con copolímero Tetronic T704 (peso molecular 5.500, HLB 15). Se preparó una micromezcla como se describió en el Ejemplo 36. En resumen, las soluciones en
5 solventes orgánicos que contienen 7 mg de Tetronic T704, 2 mg de surfactante Zonyl FS300, y 1 mg de azoxistrobina se mezclaron totalmente juntos y luego se evaporaron los solventes. La composición de la mezcla de copolímero/surfactante fue Tetronic T704 : Zonyl FS300 = 3,5 :
10 1 en peso. La relación de carga de copolímero/surfactante : azoxistrobina fue 9:1. La composición preparada se rehidrató en 2 ml de agua (el contenido deseado de azoxistrobina fue 0,5 mg/ml) y se formaron dispersiones turbias. La concentración total de los componentes copolímero/surfactante en la mezcla
15 fue del 0,45%. La capacidad de carga de la micromezcla con respecto a flutriafol fue del 10% p/p. El tamaño de las partículas de la micromezcla cargadas con azoxistrobina fue de 200 nm como se determinó mediante difusión de luz dinámica usando un Aparato Potencial Zeta "ZetaPlus" (Brookhaven
20 Instrument Co.). No se observó ninguna precipitación visible en la dispersión durante por lo menos 8 horas.

Ejemplo 43 Micromezclas de Diferentes Isecticidas con las Mezclas de un Copolímero de Bloques No Iónicos y un
25 Surfactante Etoxilado No Iónico

Se prepararon mezclas de insecticidas usando fusiones de mezclas de copolímero de bloques no iónicos y surfactantes etoxilados. Específicamente, se usó triestirilfenol etoxilado (Soprophor BSU, Rhodia) en combinación con Pluronic P123 (PEO₂₀-PPO₆₉-PEO₂₀). 250 mg de Pluronic P123 con 250 mg de Soprophor BSU, y 50 mg de polvo fino del insecticida, y se fundieron juntos durante 1 hora. La composición de la mezcla de copolímero/surfactante fue P123 : Soprophor = 1:1 en peso. La relación de carga de copolímero/surfactante : insecticida fue 10:1. Las composiciones fundidas se enfriaron a la temperatura ambiente. Las composiciones finales fueron sólidos similares a cera. 50 mg de la composición se rehidrataron en 1 ml de agua al agitar durante 1 hora. La concentración total de los componentes copolímero/surfactante en la mezcla fue del 4,6%. El contenido deseado del insecticida en la dispersión de la micromezcla fue 4,3 mg/ml. La capacidad de carga de la micromezcla con respecto al insecticida fue del 9% p/p. El tamaño de las partículas en las dispersiones de la micromezcla cargadas con insecticidas (determinado mediante difusión de luz dinámica usando un Aparato de Análisis de Tamaño "Nanotracs 250" (Microtrac Inc.) después de 2 horas y el aspecto de la dispersión después de 24 horas del almacenamiento a temperatura ambiente se presentan en la Tabla 16.

Tabla 16

Insecticida	Tamaño de las partículas (nm)	Aspecto de la dispersión en 24 horas
Cipermetrina	14	transparente
Bifentrina	14	transparente
Profenofos	13	Transparente
Abamectina	13	Transparente
Fipronil	13	Transparente
Spinosad	13	Transparente
Piridalilo	14	Transparente

Ejemplo 44 Micromezclas de Bifentrina con Copolímero de Bloques No Iónicos y un Surfactante Etoxilado Aniónico

5

Se prepararon micromezclas de bifentrina usando fusiones de mezclas de copolímero de bloques no iónicos y surfactantes etoxilados. Específicamente, se usó triestirilfenol sulfatado y etoxilado (Soprophor 4D-384, Rhodia) en combinación con

10 Pluronic P123 (PEO₂₀-PPO₆₉-PEO₂₀). Las composiciones se prepararon como se describió en el Ejemplo 22. En resumen, las cantidades definidas de los componentes (Pluronic P123, Soprophor 4D384 y bifentrina) se mezclaron y se fundieron juntos durante 30 minutos. Las composiciones de estas mezclas

de copolímero/surfactante se presentan en la Tabla 17. La
relación de carga de copolímero/surfactante : bifentrina fue
20:1. Las coposiciones fundidas se enfriaron a la temperatura
ambiente. Las composiciones finales fueron líquidos viscosos y
5 no contenían solventes agregados. 50 mg de la composición se
rehidrataron en 1 ml de agua e inmediatamente se formó una
dispersión transparente. El contenido deseado de bifentrina en
la dispersión de la micromezcla fue 4,5 mg/ml. El tamaño de
las partículas en las dispersiones de micromezcla cargadas con
10 bifentrina (determinado mediante difusión de luz dinámica
usando un Aparato de Análisis de Tamaño "Nanotrak 250"
(Microtrak Inc.)) y la apariencia de la dispersión después de
48 horas de almacenamiento a temperatura ambiente se presentan
en la Tabla 17.

15

Tabla 17

Composición de la mezcla de Pluronic P123 : Soprophor 4D-384 (en peso)	Tamaño de partículas (nm)	Apariencia de la dispersión en 48 horas
4 : 6	16	Transparente
7 : 3	13	Transparente

Ejemplo 45 Micromezcla de Bifentrina con las Mezclas de un Copolímero de Bloques No Iónicos y Surfactante No Iónico

Se prepararon micromezclas de bifentrina usando fusiones de
5 mezclas de copolímeros de bloques no iónicos y surfactante no
iónico. Específicamente, se usó trioleato de sorbitan (Cognis)
en combinación con copolímeros Pluronic, Pluronic F127 (PEO₁₀₀-
PPO₆₅-PEO₁₀₀) y Pluronic P123 (PEO₂₀-PPO₆₉-PEO₂₀). La composición
se preparó como se describió en el Ejemplo A22. En resumen,
10 las cantidades definidas de los componentes components
(Pluronic P123, Pluronic F127, trioleato de Sorbitan, y
Bifentrina) se mezclaron y se fundieron juntos durante 30
minutos. La composición de la mezcla de copolímero/surfactante
fue Pluronic F127 : Pluronic P123 : surfactante = 3 : 6 : 1 en
15 peso. La relación de carga de copolímero/surfactante :
bifentrina fue 20 : 1. La composición fundida se enfrió a la
temperatura ambiente. 50 mg de la composición se rehidrataron
en 1 ml de agua y se formó una dispersión opalescente al
agitar. El contenido deseado de bifentrina en la dispersión de
20 la micromezcla fue 4,5 mg/ml. El tamaño de las partículas en
la dispersión de la micromezcla cargada con bifentrina fue 23
nm como se determinó mediante difusión de luz dinámica usando
un Aparato de Análisis de Tamaño "Nanotracs 250" (Microtrac
Inc.). La dispersión se mantuvo estable durante por lo menos
25 48 horas después del almacenamiento a temperatura ambiente.

Ejemplo 46 Una Micromezcla de Bifentrina con Copolímero de Bloques No Iónicos y Surfactante Etoxilado Aniónico

Se preparó una micromezcla de bifentrina usando fusiones de mezclas de copolímeros de bloques no iónicos y surfactante no iónico. Específicamente, se usó éster de fosfato de poliarilfenol etoxilado (Soprophor 3D33, Rhodia) en combinación con Pluronic P123 (PEO₂₀-PPO₆₉-PEO₂₀). 500 mg de Pluronic P123 se mezclaron con 500 mgde Soprophor 3D33 y 100 mg de polvo fino de la bifentrina, que contenía partículas del tamaño de 425 mkm y menos, y luego se fundieron juntos a 70°C. Se obtuvo una fusión líquida transparente, que contenía 9% de bifentrina. La composición se dejó enfriar a la temperatura ambiente y se agregaron 100 mg de la fusión a 10 mL de agua ionizada y se agitó. Después de agitar 10 minutos, se había formado una dispersión transparente. El contenido deseado de bifentrina en la dispersión de la micromezcla fue de 0,9 mg/ml. El tamaño de la partícula en la dispersión de la micromezcla cargada con bifentrina después de 30 minutos fue 5,3 nm como se determinó mediante difusión de luz dinámica usando un Aparato de Análisis de Tamaño "Nanotracs 250" (Micotracs, Inc.), y fue 5,8 nm después de 24 horas de almacenamiento a temperatura ambiente. La dispersión se mantuvo transparente y no se observó ninguna precipitación durante por lo menos 5 días.

Ejemplo 47. Micromezclas de Bifentrina con Copolímero de Bloques Fosfatado

Se prepararon micromezclas de bifentrina usando un copolímero de tres bloques, coronado en el extremo con poli(óxido de etileno)-poli(óxido de propileno)-poli(óxido d etileno) con grupos fosfato (Dispersogen 3618, Clariant). Se prepararon composiciones usando Dispersogen 3618 en combinación con Pluronic P123 (PEO₂₀-PPO₆₉-PEO₂₀) y/o Soprophor 3D33, un surfactante de poliarilfenol etoxilado aniónico. En resumen, las cantidades definidas de los componentes se mezclaron y se fundieron juntos a 70°C. Las composiciones del compolímero y de las mezclas de copolímero/surfactante se presentan en la Tabla 18.

Tabla 18

Componentes (in w/w%)	7A	7B	7C	7D	7E
Bifentrina (técnica, 95% p/p)	1,05	1,05	1,05	1,05	1,05
Dispersogen 3818	32,98	19,79	9,89	49,48	98,95
Pluronic P123	32,98	39,58	44,53	49,47	0
Soprophor 3D33	32,98	39,58	44,53	0	0

Las composiciones fundidas se dejaron enfriar a la temperatura ambiente y 500 mg de cada fusión se agregaron a 25 mL de agua desionizada y se agitaron. Después de agitar durante 10 minutos, todas las muestras habían formado dispersiones transparentes, que contenían 0,2 mg/ml de bifentrina. El tamaño de las partículas en las dispersiones de las micromezclas cargadas con bifentrina se determinó mediante difusión de luz dinámica usando un Aparato de Análisis de Tamaño "Nanotracs 250" (Microtracs Inc.) a diferentes puntos de tiempo (30 minutos, 4 horas y 24 horas) y se presentan en la Tabla 19.

Tabla 19

Tiempo después de la dilución (horas)	7A	7B	7C	7D	7E
0,5	9,0	6,4	8,0	22,1	36,2
4	11,1	7,2	6,3	12,6	43,3
24	10,4	11,7	N/D	20,1	27,1

Todas las dispersiones se mantuvieron transparentes después de 24 horas de almacenamiento a temperatura ambiente sin ninguna precipitación visible.

Ejemplo 48 Micromezclas de Bifentrina con Copolímeros de Bloques No Iónicos y Surfactantes Etoxilados No Iónicos

Se prepararon micromezclas de herbicidas usando fusiones de mezclas de copolímeros de bloques no iónicos y surfactantes etoxilados. Específicamente, se usó triestirilfenol etoxilado (Soprophor BSU, Rhodia) en combinación con Pluronic P123 (PEO₂₀-PPO₆₉-PEO₂₀). En primer lugar, se preparó una mezcla de material de Pluronic P123 y Soprophor BSU fundiendo juntos 50 g de Pluronic P123 con 50 g de Soprophor BSU a 70°C para formar una fusión homogénea, transparente. La composición de la mezcla de copolímero/surfactante era Pluronic P123 : Soprophor = 1 : 1 en peso. 0,25 g de cada uno de numerosos herbicidas téncicos con valores de logP diferentes se agregó a 4,75 g de la mezcla de material Pluronic P123/Soprophor BSU. La lista de los herbicidas y de los valores de logP correspondientes (citada en The Pesticide Manual, ed. C.D.S. Tomlin, 11th edition) se presenta en la Tabla 18. Las mezclas se calentaron a 70°C durante 10 minutos y se agitaron. Todas las muestras formaron mezclas homogéneas transparentes, que se mantuvieron líquidas al enfriar a temperatura ambiente como también se presenta en la Tabla 20.

Tabla 20

Composición	Herbicida	Log P	Apariencia de mezcla
9A	Carfentrazona-etilo	3,36	Líquido de color pajizo, transparente
9B	Linuron	3,00	Líquido de color pajizo, transparente
9C	Dimetenamid-P	2,05	Líquido de color pajizo, transparente
9D	Prodiamina	4,10	Líquido de color naranja transparente
9E	Pendimetalina	5,18	Líquido de color marrón, transparente
9F	Clomazona	2,5	Líquido de color pajizo, transparente

100 mg de cada mezcla se rehidrató en 5 ml de agua al agitar. Todas las muestras se disolvieron en menos de 10 minutos. El contenido deseado del insecticida en la dispersión de la micromezcla fue de 4,5 mg/ml. La capacidad de carga de la micromezcla con respecto al insecticida fue del 9% p/p. El tamaño de las partículas en las dispersiones de las micromezclas cargadas con herbicidas (como se determina mediante difusión de luz dinámica usando un Aparato de Análisis de Tamaño "Nanotrak 250" (Microtrak Inc.)) y la

apariencia de las dispersiones después de diferentes intervalos de tiempo del almacenamiento a temperatura ambiente se presentan en la Tabla 21.

Tabla 21 .

Composición	Tamaño de partículas (nm) en 2 horas	Apariencia de dispersión en 2 horas	Tamaño de partículas (nm) en 4 horas	Tamaño de partículas (nm) en 24 horas	Apariencia de dispersión en 24 horas
9A	14,8	transparente	12,4	12,9	transparente
9B	15,6	transparente	11,6	12,3	transparente
9C	15,0	transparente	11,8	12,1	transparente
9D	15,0	transparente	12,6	12,6	transparente
9E	15,6	transparente	12,3	12,5	trazas de precipitación
9F	15,1	transparente	11,5	12,1	transparente

5

Todas las dispersiones, excepto la micromezcla que contenía pendimetalina (composición 9E en la Tabla 20), se mantuvieron estables después de 24 horas de almacenamiento a temperatura ambiente. Se observaron trazas de precipitación en las dispersiones de la micromezcla cargadas con pendimetalina en el punto de 24 horas.

Ejemplo 49. Micromezclas de Bifentrina con Poliarilfenol Etoxilado

Se prepararon micromezclas de bifentrina usando un poliarilfenol etoxilado (Adsee 775, AKZO Nobel) en combinación con Pluronic P123 (PEO₂₀-PPO₆₉-PEO₂₀) y Soprophor 3D33, un surfactante de poliarilfenol etoxilado aniónico. En resumen, las cantidades definidas de los componentes se mezclaron y se fundieron juntos a 70°C. Las composiciones del copolímero y de las mezclas de copolímero/surfactante se presentan en la Tabla 22.

Tabla 22

Componentes (% en p/p)	11A	11B	11C
Bifentrina (técnica, 95% p/p)	1,05	1,05	1,05
Adsee 775	5,00	10,00	25,00
Pluronic P123	46,98	44,48	36,98
Soprophor 3D33	46,98	44,48	36,98

10

Las composiciones fundidas se dejaron enfriar a temperatura ambiente y 500 mg de cada fusión se agregó a 25 mL de agua desionizada y se agitaron. Después de 10 minutos de agitación, todas las muestras habían formado dispersiones transparentes, que contenían 0,2 mg/ml de bifentrina. El tamaño de las partículas en las dispersiones de micromezcla cargadas con bifentrina se determinaron mediante difusión de luz dinámica usando un Aparato de Análisis de Tamaño "Nanotracs 250"

15

(Microtrac Inc.) en diferentes puntos de tiempo (30 minutos, 4 horas, y 24 horas) y se presentan en la Tabla 23.

Tabla 23

Tiempo después de dilución (horas)	Tamaño de partículas (nm)		
	11A	11B	11C
0,5	201	497	173
4	228	412	209
24	214	367	268

5 Ejemplo 50 Micromezclas de Herbicidas con Copolímero de Bloques No Iónicos y Surfactante Etoxilado No Iónico

Se prepararon micromezclas de herbicidas usando fusiones de mezclas de copolímero de bloques no iónicos y surfactantes etoxilados. Específicamente, se usó triestirilfenol etoxilado (Soprophor BSU, Rhodia) en combinación con Pluronic P123 (PEO₂₀-PPO₆₉-PEO₂₀). La lista de los herbicidas y los valores de log P correspondientes (los valores de log P se midieron de acuerdo con el procedimiento descrito por Donovan and Pescatore, *J. Chromatography A* **2002**, 952, 47-61) se presentan en la Tabla 24. Todos los valores de log P se midieron a pH 7, excepto por cletodim, medido a pH 2. En primer lugar, se preparó una mezcla de material de Pluronic P123 y Soprophor

BSU fundiendo juntos 50 g de Pluronic P123 con 50 g de Soprophor BSU a 70°C para formar una fusión homogénea, transparente. La composición de la mezcla de copolímero/surfactante fue P123 : Soprophor = 1 : 1 en peso.

5 Se agregó 0,05 g de cada uno de numerosos herbicidas técnicos con valores de log P diferentes se agregó a 0,95 g de la mezcla de material Pluronic P123/Soprophor BSU. Las mezclas se calentaron a 70°C durante 10 minutos y se agitaron. Todas las muestras formaron mezclas homogéneas transparentes, que se

10 mantuvieron líquidas al enfriar a temperatura ambiente (Tabla 24).

Tabla 24

Composición	Herbicida	Log P	Apariencia de la mezcla
10A	Butaclor	4,15	Líquido transparente
10B	Di flufenican	4,76	Líquido turbio
10C	Dinocap	5,43	Líquido amarillo, transparente
10D	Trifluralina	5,08	Líquido naranja, transparente
10E	Fluazifop- butilo	4,42	Líquido marrón transparente
10F	Ditiopir	4,28	Líquido de color pajizo, transparente
10G	Cletodim	4,24*	Líquido transparente

10H	Ioxinil octanoato	5,60	Líquido transparente
-----	----------------------	------	----------------------

* medido a pH 2.

100 mg de cada mezxcla se rehidrataron en 5 ml de agua al
agitar. Todas las muestras se disolvieron en menos de 10
5 minutos. El contenido deseado del herbicida en la dispersión
de la micromezcla fue de 5,0 mg/ml. La capacidad de carga de
la micromezcla con respecto al herbicida fue del 5% p/p. El
tamaño de las partículas en las dispersiones de micromezcla
cargadas con herbicidas (como se determinó mediante difusión
10 de luz dinámica usando el Aparato de Análisis de Tamaño
"Nanotracs 250" (Microtracs Inc.)) y la apariencia de las
dispersiones después de diferentes intervalos de tiempo del
almacenamiento a temperatura ambiente se presentan la Tabla
25.

Tabla 25

Composición	Tamaño de partículas (nm) en 2 horas	Apariencia de la dispersión en 2 horas	Tamaño de partículas (nm) en 4 horas	Tamaño de partículas (nm) en 24 horas	Apariencia de la dispersión en 24 horas
10A	14,1	transparente	13,46	14,54	Transparente
10B	ND	Precipitado	ND	ND	Precipitado
10C	12,97	Transparente	10,71	15,33	Transparente
10D	14,68	Transparente	9,96	14,06	Transparente
10E	14,32	Transparente	12,82	14,02	Transparente
10F	14,2	Transparente	13,01	14,28	Transparente
10G	14,08	Transparente	13,11	14,57	Transparente
10H	14,90	Transparente	12,64	15,26	Transparente

Todas las dispersiones, excepto la micromezcla que contiene diflufenican (composición 10B en la Tabla 25), se mantuvieron estables después de 24 de almacenamiento a temperatura ambiente. Se observaron trazas de precipitación en la dispersión de micromezcla cargada con diflufenican en el punto de 2 horas.

10 Ejemplo 51. Movilidad en el Suelo de Micromezclas de Bifentrina

La evaluación de la movilidad en el suelo de las micromezclas de bifentrina de acuerdo con la invención se realizó usando la

cromatografía de capa delgada del suelo (s-TLC). Se usó tierra negra de invernadero secada con aire, tamizada para que pase a través de un tamiz de 250 μm para preparar una placa de s-TLC. Se agregaron 30 mL de agua destilada 60 g de la tierra tamizada y la mezcla se colocó en tierra completamente hasta que se obtuvo una tercera suspensión uniforme, moderadamente fluida. La suspensión de tierra se esparció rápidamente a través de una placa de vidrio acanalada limpia. Las placas que contenían canales de 9x1 cm cortados a una profundidad de 2 mm, con los canales separados a 1 cm. Las placas se dejaron secar a temperatura ambiente durante 24 horas. Se marcó una línea horizontal 12,5 cm por encima de la base de la placa a través de la capa de tierra antes de que la tierra se secara completamente. Se prepararon micromezclas de bifentrina usadas en estos experimentos usando una muestra de bifentrina perforada con bifentrina ^{14}C radiomarcada para alcanzar una sensibilidad razonable. Se usaron dispersiones acuosas de micromezclas con concentraciones del 10% en estos experimentos. Se mancharon alícuotas de cada micromezcla radiomarcada 1,5 cm por encima de la base de la placa. Se usaron sulfentrazona ^{14}C marcada y una suspensión de bifentrina ^{14}C marcada como controles.

La placa tratada se colocó en una cámara de s-TLC cromatográfica Gelman® con la zona manchada colocada cerca del

depósito del eluyente (agua destilada). La cámara se elevó 1 cm en el extremo opuesto al depósito de agua para proporcionar una inclinación ligera. Se usó un corte de papel de 1 cm de ancho por cada carril para hacer correr agua desde el depósito a la placa de tierra. El frente de agua se dejó migrar a la línea marcada a 12,5 cm, en cuyo momento los corrimientos se eliminaron del depósito. Las placas luego se secaron toda la noche a temperatura ambiente.

- 10 La s-TLC luego se exploró durante 2 horas usando un explorador de placa de TLC Packard InstantImager®. Los valores de R_f se determinaron desde las imágenes obtenidas usando la siguiente ecuación (1):

$$R_f = \frac{\text{Distancia movida por la micromezcla}}{\text{Distancia movida por el solvente}} \quad (1)$$

y se presentan en la Tabla 26.

Tabla 26

Componentes de micromezcla	Relación de los componentes (en peso)	R _f
Pluronic F127, Pluronic P85	1 :1	0,21
Pluronic F127, Pluronic L121	5 :1	0,12
Pluronic F127, Pluronic P123, Pluronic L121	5 :4 :1	0,35
Tetronic T908	N/A	0,08
Tetronic T1107	N/A	0,10
Tetronic T90R4, Pluronic F127	N/A	0,14
Tetronic T908, Soprophor BSU	1 : 1	0,33
Pluronic F127, Pluronic P123, Agnique 90 C-4	2 :2 :1	0,23
Tetronic T908, Ethoquad C/25	19 : 1	0,10
Pluronic P85	N/A	0,07
Pluronic F127	N/A	0,15
Pluronic P123	N/A	0,25

Pluronic L121	N/A	0,00
Pluronic P123, Pluronic P85	1 :1	0,33
Pluronic P123, Pluronic L121	1:1	0,17
Pluronic F127, Pluronic P123, Zonyl FS300	3:3:1	0,46
Pluronic P123 + Soprophor 4D 384	1:1	0,64
Pluronic P123 + Soprophor BSU	1:1	0,58
Pluronic P123 + Soprophor 3D 33	1:1	0,52
Pluronic F127 + Soprophor 4D 384	1:1	0,51
Pluronic F127 + Soprophor BSU	1:1	0,42
Pluronic F127 + Soprophor 3D 33	1:1	0,40
Sulfentrazone	N/A	1,0
Bifenthrin	N/A	0,00

La Figura 5 demuestra el movimiento de varias micromezclas de bifentrina radiomarcadas sobre una placa de s-TLC. Las concentraciones de bifentrina están indicadas por la profundidad de la sombra en la traza de radio. Estos datos indican que la bifentrina incorporada en la micromezcla mostrada mejoró el movimiento en el suelo comparado con la bifentrina pura. Las micromezclas que contienen por lo menos un copolímero de bloques y surfactantes no poliméricos con un hidrófobo formado por compuestos de varios anillos de flúor o aromáticos. Además, se prefieren las micromezclas que contenían dos copolímeros de bloques.

Ejemplo 52 Movilidad en el suelo de Micromezclas de Bifentrina

La movilidad en el suelo de las micromezclas de bifentrina con diferentes composiciones de componentes de polímero/surfactante se ensayó usando la técnica de TLC de tierra. Específicamente, se desarrollaron placas de s-TLC dos veces con solvente de agua. Los experimentos de movilidad en el suelo se realizaron como se describió en el Ejemplo 48 usando bifentrina ^{14}C marcada. Las placas de s-TLC se desarrollaron usando agua como un solvente dos veces y luego se exploraron durante 2 horas usando un explorador de placa de TLC Packard InstantImager® después de cada uno de los

desarrollos. Se determinaron los valores de R_f a partir de las imágenes y se resumen en la Tabla 27.

Tabla 27

Componentes de la micromezcla	Relación de los componentes (en peso)	R_f	
		1 ^{er} developmente	2 ^o developmente
Pluronic F127, Pluronic P123, Zonyl FS300	3:3:1	0,46	0,51
Pluronic P123 + Soprophor 4D 384	1:1	0,64	0,71
Pluronic P123 + Soprophor BSU	1:1	0,58	0,61
Pluronic P123 + Soprophor 3D 33	1:1	0,52	0,56
Pluronic F127 + Soprophor 4D 384	1:1	0,51	0,54
Pluronic F127 + Soprophor BSU	1:1	0,42	0,43
Pluronic F127 + Soprophor 3D 33	1:1	0,40	0,42

Se observó un movimiento en la tierra adicional de bifentrina donde la placa se desarrolló la segunda vez.

Ejemplo 53. Movilidad en el suelo de Micromezclas de
5 Bifentrina con Diferentes Relaciones de los Componentes

La movilidad en el suelo de las micromezclas con diferentes relaciones de peso de los componentes de polímero/surfactante se ensayó usando la técnica de TLC del suelo. Específicamente,
10 la relación de peso de los componentes en la micromezcla que contiene Pluronic P123 y Soprophor 4D 384 se varió desde 10:90 a 90:10. Los experimentos de la movilidad en el suelo se realizaron como se describió en el Ejemplo 50 usando bifentrina ^{14}C marcado. La placa de s-TLC se desarrolló usando
15 agua como un solvente y luego se exploró durante 2 horas usando un explorador de placa de TLC Packard InstantImager®. Después de que esas placas de s-TLC se desarrollaron usando nuevamente el mismo procedimiento, se secaron y se exploraron un tiempo más. Las imágenes obtenidas después ambos
20 desarrollos se presentan en la Figura 6. Se determinaron los valores de R_f desde las imágenes y se resumen en la Tabla 28.

Las movilidades en el suelo con valores de R_f comparables pero se observó una distribución significativamente diferente de la
25 bifentrina a lo largo de las trazas de TLC para las

micromezclas con diferentes composiciones. Un aumento en el contenido del segundo componente, surfactante etoxilado aniónico Soprophor 4D 384, del 10% al 50% derivó en la concentración pronunciada de bifentrina en el frente de la traza de s-TLC. El nuevo aumento en el contenido de Soprophor 4D 384 en la micromezcla desde el 50% al 90% derivó en una distribución más uniforme de la bifentrina a lo largo de la traza de s-TLC. Se observó un movimiento en el suelo adicional de bifentrina cuando la placa se desarrolló la segunda vez.

10 Los datos presentados demuestran que la variación de la relación de los componentes de la micromezcla impacta en la movilidad en el suelo.

Tabla 28

Relación de Pluronic P123 :Soprophor 4D 384 (en peso)	R _f	
	1 ^{er} desarrollo	2° desarrollo
90 : 10	0,59	0,59
80 : 20	0,65	0,67
75 : 25	0,63	0,68
50 : 50	0,64	0,71
25 : 75	0,68	0,62
20 : 80	0,69	0,70
10 : 90	0,68	0,60

Los datos presentados demuestran que la variación de la relación de los componentes de la micromezcla impacta en la movilidad en el suelo.

5 Ejemplo 54. Ensayo Biológico de una micromezcla

La micromezcla preparada en el Ejemplo A3 anteriormente se dispersó en agua y se centrifugó para eliminar todos los agregados visibles. El sobrenadante resultante contenía un
10 77,3% de la concentración de Bifentrina deseada. Este material se comparó con una muestra comercialmente disponible de Bifentrina Talstar One (comercialmente disponible en FMC Corporation) que en el análisis midió un 81,2% de la concentración de Bifentrina deseada. Las dos muestras se
15 evaluaron en la siguiente serie de ensayos:

A. Ensayo de Disco de Dieta: Este ensayo mide la respuesta de la oruga del tabaco (TBW) de la 5ª crisálida a una sola presentación de las formulaciones. El tiempo de residencia se
20 estima que será de 2 horas. La micromezcla tenía un valor de LD50 de 80,4 ppm. Talstar One tenía una LD50 de 233,9 ppm.

Las formulaciones de nanopartículas se submuestrearon fundiendo las formulaciones a 65°C (excepto Lactosa WP) y
25 eliminando la muestra fundida a un tubo con tara. Basado en el

peso de la muestra, las muestras se reconstituyeron usando agua destilada para obtener una dilución de 1:100. Todas las diluciones posteriores usaron una formación de nanopartículas de blanco correspondiente (sin bifentrina) para mantener una
5 concentración de copolímero de bloques constante de 1:100. Todas las diluciones para las muestras de Talstar One se hicieron en agua destilada y la bifentrina técnica se diluyó en acetona. La concentración más alta fue 750 ppm y se redujo usando diluciones 1:3 a 9 ppm. La concentración de todas las
10 muestras diluidas se determinó mediante cromatografía HPLC y las concentraciones se usaron en el análisis para calcular los valores de LD₅₀ y de LD₉₀. Se proporcionaron muestras diluidas a los discos de dieta dentro de una hora de su preparación.

15 Se seleccionaron orugas del tabaco de la 5ª crisálida que pesaba 160 mg +/- 16 mg y se colocaron en bandejas posteriores CDC International de 32 receptáculos vacías. Luego las bandejas se sellaron con una tapa de plástico y luego las orugas del tabaco se dejaron en ayunas durante 90 minutos
20 antes del ensayo. Se usaron ocho larvas para cada punto de datos.

Los discos de dieta para este tratamiento se prepararon vertiendo dieta Stoneville fundida, calentada a 65°C, en 50 ml
25 de tubos de centrifugado de plástico Corning de 50 ml y

centrifugando 10 minutos a 4.000 X g a temperatura ambiente para eliminar la materia particulada. Se insertó un taladro de corcho número "0" en la dieta aclarada para obtener núcleos de dieta. Estos núcleos de dieta luego se cortaron en discos de 4x1 mm usando una hoja de afeitar de un solo borde y se colocaron sobre un pedazo de papel de filtro humedecido inmediatamente antes de la aplicación de la muestra.

Si bien las larvas de la oruga del tabaco estaban en ayunas, 1 µl de las muestras de la formulación diluidas se aplicó a la superficie del disco de dieta. Después del ayuno de 90 minutos, los discos de dieta tratados se presentaron a las orugas del tabaco, a las que se les dejó consumir la dieta durante 30 minutos. Después de 30 minutos se registró el porcentaje del disco de dieta no consumido. Posteriormente se observaron las larvas durante otros 30 minutos para observar el inicio de una reacción de vómito en respuesta al tratamiento con bifentrina. Después de este período de observación, las larvas se distribuyeron a bandejas CDC International de 32 receptáculos que contienen dieta Stoneville y volvieron al incubador (28° C; 65% RH; 14:10 Luz:Oscuridad). Se anotaron la morbosidad y mortalidad diariamente durante tres días. La morbosidad se determinó como la incapacidad de una larva de enderezarse 15 segundos después de ser dadas vuelta. Se hicieron determinaciones de LD₅₀ y LD₉₀

usando el software XL Stat eran grupos mórbidos y muertos se mezclaron juntos.

5 B. Ensayo Tópico. El ensayo tópico mide la respuesta de las orugas del tabaco de la 5ª crisálida a una sola dosis de las formulaciones aplicadas directamente al lado dorsal del tercer segmento torácico. Las larvas se exponen a la muestra continuamente durante el ensayo. La micromezcla tuvo un valor de LD50 de 42,3 ppm. Talstar One tuvo una LD50 de 84,4 ppm.

10

C. Ensayo de Discos de Hoja. El ensayo de discos de hoja mide la respuesta de la oruga del tabaco de 2ª crisálida a una sola presentación de las formulaciones sobre un disco cortado de hojas de algodón verdaderas.

15

Se prepararon diluciones en serie de complejos de polímero de bifentrina en agua desionizada y una mezcla de polímero "en blanco" idéntica a aquellas usadas en la preparación del complejo. Se cortaron discos de hoja de un (1) cm de hojas verdaderas de algodón y se colocaron en placas de receptáculos de 24 celdas que contienen agar; se prepararon 24 discos/tratamiento (índice). Se aplicó una gota de 15 µl de solución de tratamiento al centro de cada disco de hoja de algodón y se dejó secar en una campana para humo (de 1-2
20 horas). Se colocó una (1) larva de 2ª crisálida de oruga del
25

tabaco en cada celda. Las placas se cubrieron con una película de plástico ventilada de cara posterior adhesiva. Y se colocó en una cámara ambiental a 27°C (80°F). A 24, 48, 72 y 96 HAT, se revisaron las placas para determinar la mortalidad de las 5 larvas; a 96 HAT, se anotaron las evaluaciones de alimentación.

Figura 1

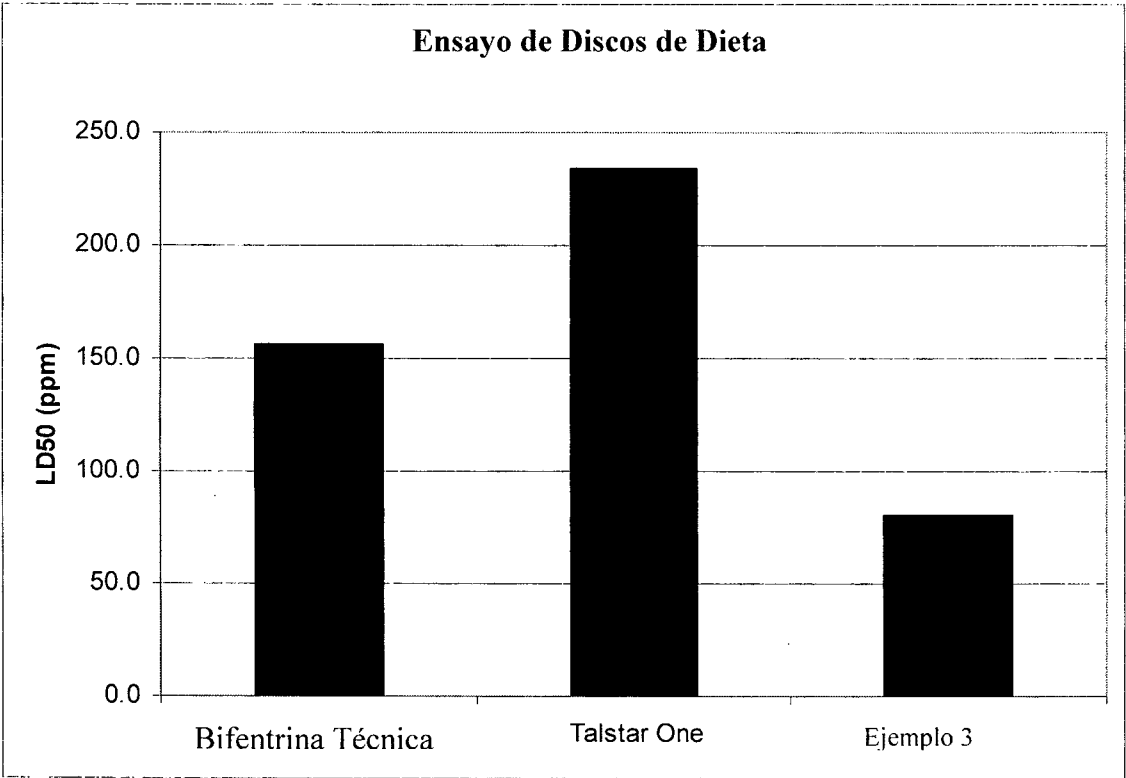


Figura 2

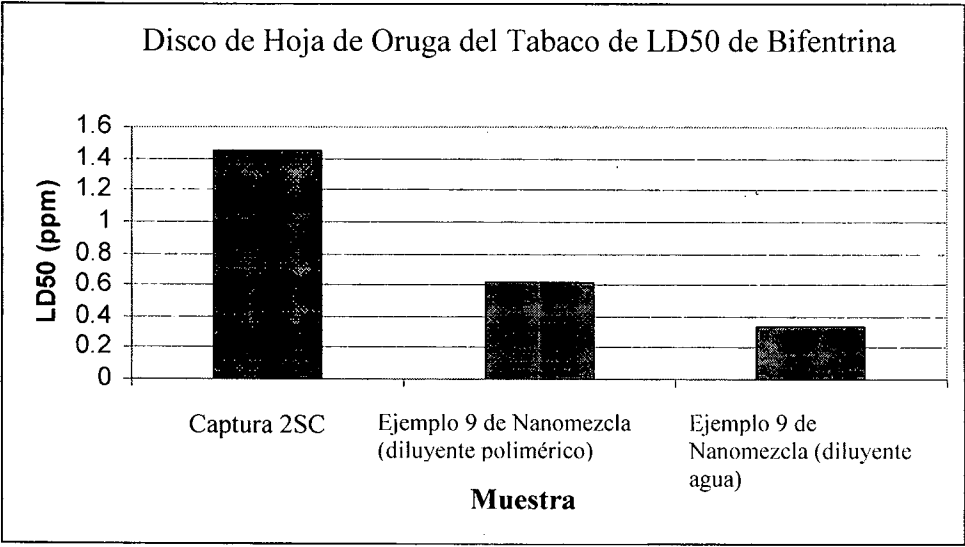


Figura 3

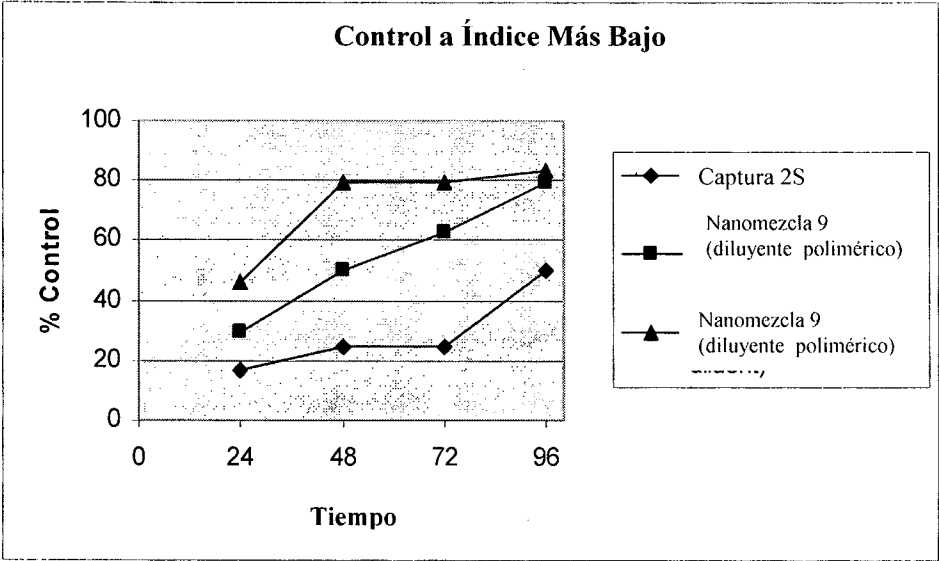


Figura 4

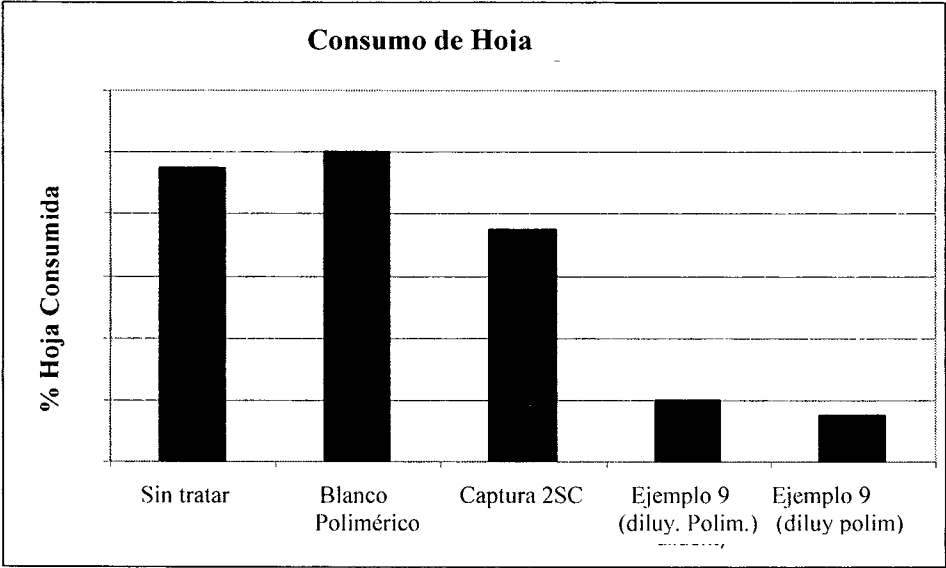


Figura 5

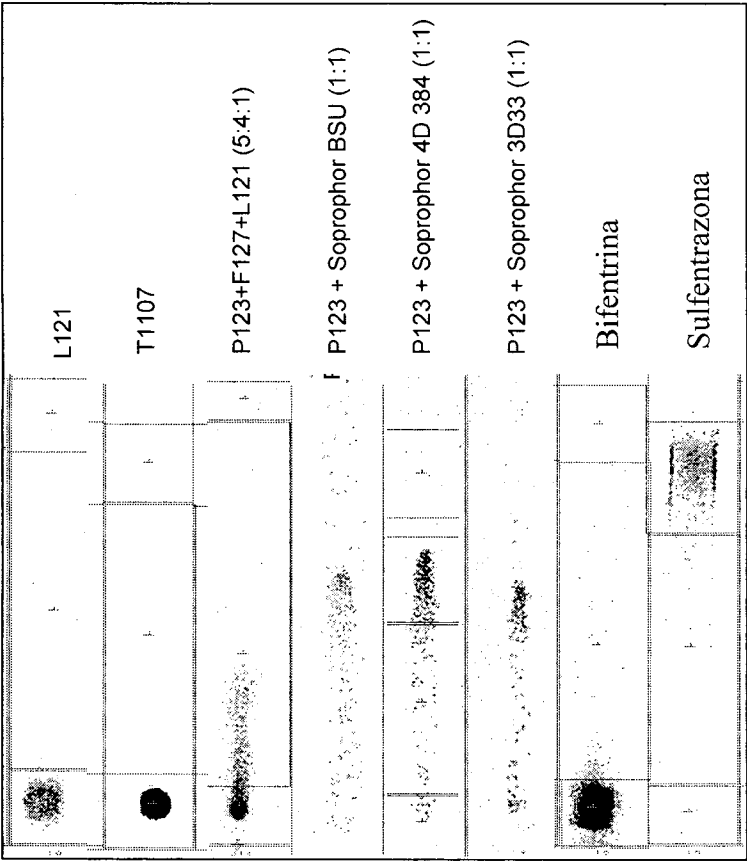


Figura 6.

