



República Federativa do Brasil
Ministério da Economia
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(11) PI 0610080-5 B1



(22) Data do Depósito: 20/04/2006

(45) Data de Concessão: 27/04/2021

(54) Título: NOVA FORMULAÇÃO

(51) Int.Cl.: A01N 25/28; A01N 53/00; A01N 53/06; A01N 43/30; A01N 57/16; (...).

(30) Prioridade Unionista: 22/04/2005 IT MI2005A000728.

(73) Titular(es): ENDURA S.P.A..

(72) Inventor(es): VALERIO, BORZATTA; ORESTE, PICCOLO; ELISA, CAPPARELLA.

(86) Pedido PCT: PCT EP2006061688 de 20/04/2006

(87) Publicação PCT: WO 2006/111553 de 26/10/2006

(85) Data do Início da Fase Nacional: 22/10/2007

(57) Resumo: NOVAS FORMULAÇÕES. A presente invenção refere-se a uma nova formulação caracterizada pela presença de dois componentes, um dos quais (A) possui atividade inseticida, acaricida, fungicida, lesmicida ou vermicida e o outro (E) exibe atividade sinérgica com o primeiro pelo aumento de sua efetividade, e na qual o tempo médio de liberação do componente (A) é de 1 a 12 horas depois do tempo médio de liberação do componente (E). A formulação é obtida por: a) micro-encapsulamento em separado de ambos os componentes (A) e (E) em um sistema multicamada de polímeros específicos no qual o componente (A) está em uma parte mais interna da cápsula que o componente (E), sendo separado do componente (E) por uma camada polimérica de espessura adequada (Figura 1); b) micro-encapsulamento de ambos os componentes em um sistema de camada única (Figura 2), combinado com uma emulsão/micro-emulsão de liberação imediata contendo uma quantidade adicional do componente (B).

NOVA FORMULAÇÃO**Campo da Invenção**

A presente invenção refere-se ao campo das composições inseticidas, acaricidas, fungicidas, lesmicidas e vermicidas, particularmente, aquelas em que o princípio ativo (A) é misturado com substâncias sinérgicas (B) apresentando vários mecanismos de ação, por exemplo, substâncias inibidoras dos mecanismos de detoxificação em insetos. As ditas novas formulações são particularmente mais efetivas que as disponíveis comercialmente, principalmente contra espécies daninhas que desenvolveram resistência à atividade biológica do componente (A).

Estado da Técnica

O problema de tolerância e resistência à atividade inseticida, acaricida, fungicida, lesmicida e vermicida é particularmente séria e de importância crescente, tornando o controle e erradicação de espécies daninhas (insetos, ácaros, fungos, lesmas, vermes) cada vez mais difícil, de tal forma que proteção contra sua ação na agricultura, medicina veterinária, higiene doméstica e artigos manufaturados se torna necessária.

Muitas espécies daninhas fortaleceram suas defesas naturais e sistemas imunológicos contra as toxinas com as quais entram em contato, de tal forma que para se obter sua erradicação as dosagens precisaram ser aumentadas ou novos inseticidas, acaricidas, fungicidas, lesmicidas ou vermicidas necessitam ser continuamente utilizados com grande risco e dano conseqüentes a todo o ecossistema e à cadeia alimentar como um todo até o ser humano, e com custos crescentes.

É amplamente divulgado na literatura que a utilização de substâncias tais como butóxido de piperonila (PBO) e seus análogos, sesamol, verbutin, MGK 264 e DEF, pode amplificar a atividade inseticida, acaricida, fungicida, lesmicida e vermicida *in vitro* e/ou *in vivo*, ou pela inibição da atividade de certas enzimas metabólicas do inseto envolvidas na detoxificação e resistência ou por outros mecanismos de ação [ver, por exemplo, Gunning R.V. et al., "Piperonyl Butoxide", páginas 215-225, Academic Press (1998); Bouchaoui H.A. et al. J. Pharm. Pharmacol. **1996**, 48, 753-759; Wen Z. et al., Pest. Science **1997**, 49, 367-371 ; Zhao J-Z J. Econ. Entomol. **2000**, 93,1508-1514; Nishiwaki H. et al., J. Pest. Science **2004**, 29, 110-116 e os pedidos de patente DE 4426942, EP 617890].

De maneira a melhor demonstrar as atividades sinérgicas, particularmente nos casos em que as espécies daninhas são mais resistentes, foi proposto o tratamento com o produto sinérgico a diferentes tempos antes do princípio ativo ou um tratamento repetido com o princípio ativo; o pré-tratamento com o composto sinérgico é particularmente benéfico uma vez que a subsequente exposição ao princípio ativo ocorre nas espécies daninhas já sensibilizadas, desta forma, com uma capacidade enfraquecida de autodefesa, sendo desta forma mais efetiva. Administrações separadas, no entanto, não são muito práticas e são economicamente desfavoráveis em comparação com uma aplicação única dos dois componentes.

Também descritas na literatura e em pedidos de patente estão formulações inseticidas, acaricidas, fungicidas, lesmicidas e vermicidas em micro-cápsulas

baseadas em polímeros tais como poliésteres, poliamidas, poliuréias, policarbamatos, poliuretanas ou polímeros baseados em uréia-formaldeído, e os correspondentes procedimentos de preparação [ver, por exemplo, Gimeno M., J. Environ. Sci. Health, **1996**, B31 (3), 407-420, Finch C.A. em "Encapsulation and controlled release", publicação especial, Royal Society of Chemistry **1993**, 138, 1-12 e os pedidos de patente EP 183999, WO 03/051116, US 2003/0119675, US 2002/0158356 A1 , WO 00/04776, EP 322820].

Os propósitos principais das ditas formulações são: maior estabilidade, efeito biológico prolongado devido à liberação gradual no tempo com conseqüente redução dos efeitos colaterais, e menor toxidez para os operadores, outras espécies animais e ecossistema, etc. Embora alguns princípios e a metodologia deste tipo de formulação sejam conhecidos por algum tempo, de maneira a seguir os objetivos estabelecidos é, não obstante, necessário se modular as características do sistema de encapsulamento.

A utilização de alguns princípios ativos micro-encapsulados em matrizes poliméricas baseadas em poliésteres, poliamidas, poliuréias, policarbamatos, poliuretanas ou polímeros baseados em uréia-formaldeído, em combinação opcional com produtos sinérgicos não encapsulados ou encapsulados separadamente, foi genericamente descrita [ZA 8700881, DE 3708671] enquanto que uma formulação contendo simultaneamente um princípio ativo inseticida (A) e um composto sinérgico (B) em uma micro-cápsula mono-camada ou multicamada é exemplificada e reivindicada no documento WO 97/14308, sem, no entanto, qualquer dado quanto ao aperfeiçoamento da atividade

biológica em comparação com o mesmo produto micro-encapsulado na ausência do composto sinérgico. A literatura prévia, mesmo quando em combinação, não proveu, desta forma, o especialista na técnica com qualquer
5 informação útil para a preparação da nova formulação da presente invenção, nem sugeriu uma efetividade da dita formulação surpreendentemente superior à de uma mistura de dois componentes (A) e (B) administrados simultaneamente com atividade inseticida, acaricida, fungicida, lesmicida
10 ou vermicida para aplicações em agricultura, para medicina veterinária, para higiene doméstica ou para a proteção de artigos manufaturados. O resultado alcançado com a presente invenção possibilita a superação das desvantagens da técnica conhecida e aperfeiçoar significativamente a
15 performance dos princípios ativos conhecidos comercialmente por meio de um tratamento único, particularmente para espécies daninhas resistentes.

Sumário da Invenção

A presente invenção refere-se a uma nova formulação,
20 caracterizada pela presença de dois componentes, um dos quais (A) possui atividade inseticida, acaricida, fungicida, lesmicida ou vermicida e ou outro (B) exhibe atividade sinérgica com o primeiro aumentando sua efetividade, e na qual o tempo de liberação médio do
25 componente (A) $[t_{(A)}]$ é retardado por um intervalo de tempo $\Delta t = [t_{(A)}] - [t_{(B)}]$ de entre 1 e 2 horas, preferivelmente entre 2 e 10 horas, em relação ao tempo de liberação médio do componente (B) $[t_{(B)}]$.

A invenção refere-se também a sua utilização para a erradicação de espécies daninhas em agricultura, medicina veterinária, higiene doméstica ou em artigos manufaturados.

5 A nova formulação é obtida de acordo com uma das seguintes alternativas utilizando-se procedimentos per se conhecidos (adicionalmente à literatura científica e de patente já citada, ver, por exemplo, as seguintes patentes US 3577515, US 4280833, US 4285720 e pedido de patente US 2002/0158356, cujos ensinamentos são incorporados aqui).

10 a) micro-encapsulamento de ambos os componentes em um sistema de camada única de espessura adequada baseado em poliésteres, poliamidas, poliuréias, policarbamatos, poliuretanas ou polímeros baseados em uréia-formaldeído tal como na figura 2, em combinação com uma emulsão/micro-
15 emulsão de liberação imediata contendo uma quantidade adicional do componente (B).

Quando o polímero é poliuréia, o processo é como se segue:

a) uma fase oleosa, contendo os componentes (A)+(B),
20 a ser encapsulada, um possível solvente (por exemplo, Solvesso 200) se as substâncias ativas forem sólidas, e um poliisocianato separado ou em mistura com uma quantidade variável de um poliisocianato diferente, por exemplo, diisocianato de tolueno, é dispersa em uma fase aquosa
25 contendo um surfactante tal como um sulfonato de lignina;

b) uma poliamina tal como hexametilenodiamina que produz a polimerização é então adicionada, ou alternativamente é aplicado aquecimento para induzir uma hidrólise parcial dos grupos isocianatos os quais

subseqüentemente são auto-condensados sob condições a quente;

c) as cápsulas assim formadas consistem em uma parede de poliuréia dentro da qual os componentes (A)+(B) estão
5 presentes;

Quando a cápsula de camada única já contém os dois componentes (A) e (B), é adicionada uma emulsão/micro-emulsão formada por misturas de surfactantes aniônicos e não iônicos contendo o componente de liberação imediata
10 (B), de maneira a se obter a formulação desejada (figura 2).

Em geral, o material constituindo a parede da cápsula representa uma fração do peso da cápsula, variando entre 5% e 30%.

15 Quando o polímero é poliamida, o processo é como se segue:

a) uma fase oleosa, contendo (A)+(B) a serem encapsulados, um possível solvente (por exemplo, Solvesso 200) se as substâncias ativas são sólidas, e um cloreto
20 ácido, por exemplo, cloreto de sebacoila sozinho ou em mistura com uma quantidade variável de outros cloretos ácidos, é dispersa em uma fase aquosa contendo um surfactante tal como um sulfonato de lignina;

b) uma poliamina ou um polialquileno poliamina (por
25 exemplo, Jeffamine D-230) é adicionada, sozinha ou em mistura com amônia ou com outras aminas ou bases inorgânicas neutralizando a acidez durante a polimerização;

c) as cápsulas assim formadas consistem em uma parede de poliamida, formada por processo descontínuo ou contínuo,
30 dentro da qual estão presentes os componentes (A)+(B);

Quando a cápsula de camada única já contém os dois componentes (A) e (B), é adicionada uma emulsão/micro-emulsão formada por misturas de surfactantes aniônicos e não iônicos contendo o componente de liberação imediata (B), de maneira a se obter a formulação desejada (figura 2).

De uma forma similar, as cápsulas podem ser formadas apresentando uma membrana de um poliéster, um polycarbamato, uma poliuretana ou um polímero de uréia-formaldeído, selecionando-se monômeros precursores adequados do polímero da cápsula.

Pelo ajuste da proporção relativa das quantidades de co-monômeros bem como a proporção relativa das quantidades de substâncias a serem encapsuladas e as quantidades de componentes do polímero e do surfactante, a espessura e estrutura da membrana da cápsula podem ser controladas. Outros parâmetros que podem ser modulados para este propósito são: temperatura e tempo de polimerização, quantidade de solvente, utilização de inibidores de polimerização em quantidades adequadas, adição de substâncias reticuladoras do polímero. Conseqüentemente, o tempo de liberação da substância encapsulada pode ser controlado tal como pode, mais importante para os propósitos da presente invenção, o tempo médio de liberação do componente (A) $[t_{(A)}]$ ser retardado em um intervalo de tempo $\Delta t = [t_{(A)}] - [t_{(B)}]$ de entre 1 e 12 horas, preferivelmente entre 2 e 10 horas, em relação ao tempo médio de liberação do componente (B) $[t_{(B)}]$.

Por "tempo médio de liberação $[t_{(A)}]$ " quer-se significar o tempo em que 50% (em peso) da quantidade total de (A) presente na micro-cápsula foi liberado.

Por "tempo médio de liberação $[t_{(B)}]$ " quer-se
5 significar o tempo em que 50% (em peso) da quantidade total de (B) presente na micro-cápsula foi liberado; na realização da figura 2, $[t_{(B)}]$ é sempre ajustado para zero, porque a emulsão/micro-emulsão de liberação imediata libera (B) imediatamente após a administração; a emulsão/micro-
10 emulsão de liberação imediata contém sempre 50% ou mais do total de (B) presente na formulação, desta forma $[t_{(B)}]$ na figura 2 não pode ser acima de zero; da mesma forma, na figura 2, $[t_{(B)}] = 0$, e $\Delta t = [t_{(A)}]$. O retardo do tempo de liberação médio está sempre entre 1 e 12 horas.

15 O termo "liberação imediata" é utilizado para ressaltar o comportamento padrão de emulsões/micro-emulsões, que não provoca qualquer retardo apreciável na liberação do princípio ativo emulsificado, quanto em comparação com soluções normais; desta forma nenhuma
20 provisão particular é requerida para a preparação das emulsões/micro-emulsões do componente (B), e podem ser obtidas por procedimentos padrão para a preparação de emulsões/micro-emulsões.

As micro-cápsulas da invenção são estáveis quando
25 úmidas; a quebra da parede da micro-cápsula e, conseqüentemente, o fenômeno de liberação se iniciam imediatamente quando as micro-cápsulas começam a secar.

Conforme afirmado acima, a liberação a partir das micro-cápsulas se inicia imediatamente após a solução ser
30 removida, isto é, tipicamente quando a formulação é

aplicada/borrifada, (por exemplo, em uma planta, no solo, no ar, etc.). Desta forma, o Δt referido acima corresponde à diferença real no tempo de administração às plantas e insetos.

5 A determinação de $t_{(A)}$ e $t_{(B)}$ pode ser feita como se segue. Uma alíquota da suspensão das micro-cápsulas é imediatamente colocada em uma série de placas de vidro; as placas de vidro carregadas são mantidas em condições ambientes padrão pó diferentes tempos; ao final de cada
10 tempo, a placa de vidro correspondente é lavada com um solvente de (A) ou (B) que não é solvente para a parede da micro-cápsula (tipicamente n-hexano); de tal forma apenas os componentes liberados são extraídos para quantificação, por exemplo, por HPLC. Os tempos correspondentes a 50% de
15 liberação (quando em comparação com as cargas totais de (A) ou (B) nas micro-cápsulas), serão respectivamente $t_{(A)}$ ou $t_{(B)}$. De acordo com a presente invenção, como representado na Figura 2, o retardo do tempo de liberação do componente A está sempre entre 1 e 12 horas.

20 Outras técnicas bem conhecidas tais como microscopia eletrônica possibilitam a determinação do diâmetro médio das micro-cápsulas, estando na faixa de 1-100 micron, preferivelmente menos de 50 micron.

 A nova formulação é particularmente efetiva contra
25 espécies daninhas que desenvolveram resistência ao tratamento com a mesma substância ativa, e induz, para a mesma quantidade de princípio ativo, uma mortalidade substancialmente maior da espécie daninha que a demonstrada pelos mesmos componentes (A) e (B) utilizados em uma
30 mistura como tal ou micro-encapsulados separadamente dentro

dos mesmos materiais poliméricos ou micro-encapsulados juntos, mas com o mesmo tempo de liberação.

Breve descrição dos desenhos

A figura 1 mostra o micro-encapsulamento individual de ambos os componentes (A) e (B) dentro de um sistema multicamada de acordo com uma realização comparativa;

A figura 2 mostra o micro-encapsulamento de ambos os componentes dentro de um sistema de camada única de espessura adequada em combinação com uma emulsão/micro-emulsão de liberação imediata contendo uma quantidade adicional do componente (B).

Descrição detalhada da invenção

Os polímeros constituindo as micro-cápsulas podem ser poliésteres, poliamidas, poliuréias, policarbamatos, poliuretanas ou polímeros baseados em uréia-formaldeído. A polimerização é realizada de acordo com métodos conhecidos de um especialista na técnica.

Os princípios ativos (A) utilizáveis na presente invenção pertencem a uma das seguintes classes de produtos químicos: piretróides, carbamatos, organofosfatos, tiouréias, heterociclos de cinco ou seis átomos onde 1, 2 ou 3 átomos de nitrogênio estão presentes, tais como piridina, pirrol, imidazol, benzimidazol, tiazol, pirazol, piridazina, quinazolina, oxadiazina, triazina. Particularmente preferidos são: 1) piretróides tais como aletrina, bioaletrina, tetrametrina, praletrina, cipermetrina, α -cipermetrina, β -cipermetrina, ξ -cipermetrina, esbiotrina, permetrina, fenpropatrina, transflutrina, bifentrina, resmetrina, bioresmetrina, fenvalerato, esfenvalerato, tetrametrina, imiprotrina,

fenotrina, β -ciflutrina, deltametrina, cihalotrinas, etofenprox, silafluofeno, extratos de pireto e misturas destes, etc., 2) neonicotinóides tais como imidacloprid, acetamiprid, tiacloprid, tiametoxam e AKD1022; 3) 5 carbamatos tais como pirimicarb, aldicarb, tiodicarb, carbosulfano, carbofurano e propoxur; 4) organofosfatos tais como profenofos, dimetoato, ometoato, terbufos, azinfos-metil, pirimifos-metil, demeton-s-metil, fenitrothion, triclorfon e malation; 5) inibidores do 10 transporte de elétrons mitocondrial ("METI") tais como fenazaquin, tebufenpirad, fenpiroximato, piridabeno e tolfenpirad; 6) fungicidas tais como fludioxonil, clotrimazol, imazalil e pirimetanil; 7) vermicidas tais como mebendazol, metronidazol, fenbendazol, tiabendazol, 15 clotrimazol e praziquantel; 8) inibidores da transmissão nervosa tais como indoxacarb e fipronil; 9) outros princípios ativos tais como pimetrozina, clorfenapir e piridalil.

Dentro das classes de compostos acima, ainda mais 20 preferidos são: aletrina, bioaletrina, tetrametrina, praletrina, cipermetrinas, esbiotrina, permetrina, fenpropatrina, transflutrina, bifentrina, resmetrina, bioresmetrina, fenvalerato, esfenvalerato, etofenprox, imiprotrina, fenotrina, β -ciflutrina, deltametrina, λ - 25 cihalotrina, imidacloprid, acetamiprid, tiacloprid, tiodicarb, carbosulfano, carbofurano, fenazaquina, piridabeno, fludioxonil, imazalil, pirimetanil, fenbendazol, clotrimazol, praziquantel, fipronil, pimetrozina e piridalil.

As quantidades de monômeros (isto é, os componentes do polímero de encapsulamento) em relação ao material a ser encapsulado são preferivelmente entre 1% e 50% (em peso) e ainda mais preferivelmente entre 2% e 30%.

5 Os componentes capazes de amplificar sinergicamente a atividade do princípio ativo (A) são substâncias conhecidas e já em uso. Exemplos preferidos de compostos sinérgicos (B) são butóxido de piperonila (PBO) e seus análogos, sesamol, verbutin, MGK 264 e DEF, com PBO e seus análogos e
10 verbutin sendo os preferidos. PBO é particularmente preferido. Os compostos sinérgicos podem ser utilizados como tal ou já pré-formulados com aditivos; um exemplo de uma pré-formulação comercialmente disponível é designada como PB80EC-NF que contém 88% de PBO e 12% de emulsificante
15 (dialquilsulfosuccinato, também conhecido como SOITEM).

A quantidade do componente (A) em relação ao componente (B) (calculada em sua quantidade total, isto é, tanto o co-encapsulado com (A) quanto o presente na emulsão/micro-emulsão), é entre 1% e 1500%, preferivelmente
20 entre 2% e 200% e ainda mais preferivelmente entre 5% e 100%.

Podem também estar presentes na formulação mencionada acima emulsificantes, estabilizantes de UV, antioxidantes e outros aditivos não específicos para a atividade do
25 princípio ativo, mas úteis para a aplicação específica.

A quantidade dos ditos aditivos em relação ao constituinte polimérico da cápsula é preferivelmente entre 0% e 30% (em peso), mais preferivelmente entre 1% e 15%. Estas porcentagens referem-se a todos os aditivos

presentes, incluindo também aqueles já presentes nas pré-formulações dos princípios ativos utilizados.

Os emulsificantes utilizáveis são, por exemplo, dodecilbenzenosulfonato, dialquilsulfosuccinato, sulfonatos
5 de lignina, fosfolipídeos, polietilenoglicóis.

Os estabilizantes de UV utilizáveis são, por exemplo, 2-hidroxi-4-metoxi-benzofenona, 2-hidroxi-4-octoxi-benzofenona, 4-hidroxi-2,2,6,6-tetrametilpiperidina sebacato.

Um antioxidante utilizável é, por exemplo, 2,6-di-
10 tert-butil-1-hidroxi-tolueno.

Para as formulações da presente invenção em que um composto sinérgico está também presente como uma emulsão/micro-emulsão, este último pode ser o mesmo ou diferente do presente na micro-cápsula.

15 A composição da invenção pode ser provida como um sólido, como uma composição sólida/em suspensão oleosa ou como uma emulsão/micro-emulsão homogênea e é solúvel ou completamente emulsificável em água ou em misturas aquosas de solventes miscíveis em água. As ditas formulações podem
20 ser utilizadas como tal ou previamente emulsificadas em água ou em soluções aquosas de solventes miscíveis em água, tais como um álcool C1-4; o teor de solvente miscível em água é entre 0% e 99%, preferivelmente entre 0% e 60%.

O processo para a preparação das micro-cápsulas,
25 formando a base das composições mencionadas acima, utiliza tecnologias conhecidas per se.

Mais especificamente, o processo para a preparação de micro-cápsulas pode ser realizado de acordo com o processo (i).

Processo (i) (micro-cápsula de camada única) (figura 2):

a) é preparada uma suspensão aquosa concentrada de micro-cápsulas contendo os componentes (A) e (B) por polimerização interfacial em uma mistura água/óleo na presença das quantidades requeridas dos componentes (A) e (B), o surfactante e as quantidades necessárias dos monômeros e co-monômeros adequados do polímero de encapsulamento;

b) o componente (B) emulsificado/micro-emulsificado (em uma quantidade tal que pelo menos 50% do total de (B) presente na emulsão final estejam contidos na emulsão/micro-emulsão) e outros aditivos úteis para a aplicação específica são adicionados à suspensão aquosa concentrada de micro-cápsulas obtida em (A), de maneira a se obter a composição formulada da figura 2, pronta para utilização.

A presença do componente (B) encapsulado pode ter várias funções úteis para a aplicação: por exemplo, modulação ainda mais precisa do tempo de liberação do componente (A), para a mesma membrana de encapsulamento; sensibilização da espécie daninha que resistiu ao contato inicial com o componente (B); possibilidade de utilização de dois sinérgicos diferentes quando considerado necessário.

Possíveis componentes adicionais da dita formulação, conforme previamente indicado, podem ser misturados como sólidos ou como emulsão/micro-emulsão imediatamente antes da utilização.

Um aspecto adicional da invenção é a utilização das ditas formulações como inseticidas, acaricidas, fungicidas, lesmicidas ou vermicidas em agricultura, uso em medicina veterinária, para a erradicação de insetos caseiros e para

5 a proteção de artigos manufaturados.

A formação de uma formulação, caracterizada pela presença de dois componentes, um dos quais (A) possui atividade inseticida, acaricida, fungicida, lesmicida ou vermicida e o outro (B) exibe atividade sinérgica com o

10 primeiro aumentando sua efetividade, e na qual o tempo de liberação médio do componente (A) $[t_{(A)}]$ é retardado em um intervalo de tempo $\Delta t = [t_{(A)}] - [t_{(B)}]$ de entre 1 e 12 horas, preferivelmente entre 2 e 10 horas, em relação ao tempo médio de liberação do componente (B) $[t_{(B)}]$, resultou

15 surpreendentemente em um aumento significativo na efetividade da composição em comparação com misturas dos dois componentes utilizados como tal ou micro-encapsulados individualmente ou micro-encapsulados em conjunto, mas com o mesmo tempo de liberação. Por meio da invenção, uma

20 interação aumentada entre o princípio ativo e o composto sinérgico é alcançada; em ensaios comparativos realizados pelos inventores, foi sempre observado como acima de 50%; o efeito é, desta forma, de grande importância.

O aumento da atividade conduz a várias vantagens de

25 significado industrial: por exemplo, para a mesma substância ativa utilizada, composições com maior atividade podem ser obtidas; ou composições com uma eficácia igual às composições conhecidas podem ser obtidas, mas com utilização reduzida da substância ativa; a menor quantidade

30 de substância ativa leva ao custo reduzido do produto,

impacto ambiental mais baixo do processo de fabricação, e razão volume/peso mais baixa da composição final, com vantagens práticas adicionais para o operador, relativas aos procedimentos para a utilização destas formulações.

5 Conseqüentemente, com a presente invenção são inesperadamente obtidas formulações inseticidas, acaricidas, fungicidas, lesmicidas ou vermicidas as quais são altamente efetivas e menos dispendiosas que as formulações conhecidas.

10 Os exemplos a seguir ilustram a invenção sem, no entanto, a limitar de qualquer forma.

PARTE EXPERIMENTAL

Exemplo 1

Preparação de uma formulação baseada em bifentrina +
15 *PBO micro-encapsulada em poliuréia (PU) e PBO micro-emulsificado*

O processo para a preparação de uma formulação consistindo em uma suspensão aquosa de bifentrina (2%) + PBO (0,02%) micro-encapsulada em PU e uma emulsão a/o de
20 PBO 10% é descrito

a) Pré-mistura A (suspensão concentrada de micro-cápsula)

Reagentes:

Bifentrina pura	20%
PBO	0,2%
Solvente (Solvesso 200)	20%
Voronate M220	2,87%
Hexametilenodiamina (40%)	2,75%
Sulfonato de lignina	1%
Sais de Ca e Na solúveis	9%

Agente anti-espuma de silicone

Goma xantana 0,1%

Água para 100%

A fase orgânica, contendo os princípios ativos a serem encapsulados e o poliisocianato, é dispersa rapidamente e sob agitação vigorosa, na fase aquosa contendo sulfonato de lignina na temperatura de 50°C. Ao se obter a dispersão da fase, a agitação é reduzida e é adicionada rapidamente a hexametilenodiamina. A polimerização se inicia rapidamente com exotermia moderada. A mistura é mantida sob agitação por 4 horas a 50°C e então é resfriada para a temperatura ambiente e são adicionados o agente anti-espuma de silicone, a goma xantana e os sais de cálcio e sódio, para prover uma suspensão concentrada de micro-cápsula com uma viscosidade de 500-1000 cps.

b) Pré-mistura B

PBO técnico (95%) 81%

Emulsificante (mistura de surfactantes aniônicos e não iônicos). 19%

PBO técnico é misturado com um agente emulsificante adequado consistindo em uma mistura de surfactantes aniônicos e não iônicos.

c) Formulação final

Reagentes:

Pré-mistura A 10%

Pré-mistura B 13,1%

Dispersante polimérico não iônico 2%

Agente anti-mofo 0,1%

Agente anti-espuma de silicone 0,2%

Goma xantana 0,15%

Água para 100%

A pré-mistura A e os outros componentes são introduzidos em um reator. A pré-mistura B é adicionada posteriormente sob agitação suficiente para formar uma emulsão fina. A formulação assim preparada apresentava as
5 seguintes características:

Título de bifetrina 2%; título de PBO 10%; densidade 1,01; pH 8-9; viscosidade 200-800 cps; dimensões da micro-cápsula (diâmetro médio) 3-10 micron; tamanho da emulsão 1-5 micron.

10 Exemplo 2

Preparação de uma formulação baseada em α -cipermetrina + PBO encapsulada em poliuréia (PU) e PBO micro-emulsificado

Utilizando-se o mesmo método descrito no exemplo 1, é
15 preparada uma formulação consistindo em uma emulsão de PBO (18%) e uma suspensão aquosa de α -cipermetrina + PBO encapsulados juntos (componentes a 7,8%) em PU, a partir de uma pré-mistura A contendo α -cipermetrina (15%) e PBO (15%) e a partir de uma pré-mistura B contendo PBO (81%), com a
20 seguinte composição final:

Pré-mistura A	52,0%
Pré-mistura B	22,0%
Agente de dispersão polimérico não iônico	2%
Agente anti-mofo	0,1%
Agente anti-espuma de silicone	0,2%
Goma xantana	0,15%
Água	para 100%

A formulação assim preparada apresenta as seguintes características:

Título de α -cipermetrina 8%; título de PBO total 26%; densidade 1,04; pH 8-9; viscosidade 200-800 cps; dimensão da micro-cápsula (diâmetro médio) 5-10 micron; tamanho da emulsão 1-5 micron.

5 Exemplo 3

Preparação de uma formulação baseada em acetamiprid + PBO micro-encapsulada em poliuréia (PU) e PBO micro-emulsificado

Utilizando-se o mesmo método descrito no exemplo 1, é preparada uma formulação consistindo em uma emulsão de PBO (15%) e uma suspensão aquosa de acetamiprid (5%) + PBO (0,17%) encapsulados juntos em PU, a partir de uma pré-mistura A contendo acetamiprid (12%) e PBO (0,4%) e a partir de uma pré-mistura B contendo PBO (81%), com a seguinte composição final:

Pré-mistura A	42,0%
Pré-mistura B	18,5%
Agente de dispersão polimérico não iônico	2%
Agente anti-mofo	0,1%
Agente anti-espuma de silicone	0,2%
Goma xantana	0,15%
Água	para 100%

A formulação preparada apresenta as seguintes características:

Título de acetamiprid 4,9%; título de PBO total 15%; densidade 1,02; pH 8-9; viscosidade 200-800 cps; dimensão da micro-cápsula (diâmetro médio) 3-10 micron; tamanho da emulsão 1-5 micron.

Exemplo 4

Preparação de uma formulação baseada em etofenprox + PBO micro-encapsulada em poliuréia (PU) e PBO micro-emulsificado

Utilizando-se o mesmo método descrito no exemplo 1, é preparada uma formulação consistindo em uma emulsão de PBO (20%) e uma suspensão aquosa de etofenprox (20%) + PBO (0,62%) encapsulados juntos em PU, a partir de uma pré-mistura A contendo etofenprox (98%) e PBO (2,0%) e a partir de uma pré-mistura B contendo PBO (81%), com a seguinte composição final:

Pré-mistura A	21,0%
Pré-mistura B	24,7%
Agente de dispersão polimérico não iônico	2%
Agente anti-mofo	0,1%
Agente anti-espuma de silicone	0,2%
Goma xantana	0,15%
Água	para 100%

A formulação preparada apresenta as seguintes características:

Título de etofenprox 19,9%; título de PBO total 20,4%; densidade 1,01; pH 8-9; viscosidade 200-800 cps; dimensão da micro-cápsula (diâmetro médio) 5-10 micron; tamanho da emulsão 1-5 micron.

Exemplo 5

Preparação de uma formulação baseada em z-cipermetrina + PBO micro-encapsulada em poliuréia (PU) e PBO micro-emulsificado

Utilizando-se o mesmo procedimento do exemplo 1, é preparada uma formulação consistindo em uma emulsão de PBO (15%) e uma suspensão aquosa de z-cipermetrina e PBO

encapsulados juntos (ambos 10%) em PU, a partir de uma pré-mistura A contendo z-cipermetrina (33%) e PBO (33%) e a partir de uma pré-mistura B contendo PBO (81%), com a seguinte composição final:

Pré-mistura A	33,0%
Pré-mistura B	18,5%
Agente de dispersão polimérico não iônico	2%
Agente anti-mofo	0,1%
Agente anti-espuma de silicone	0,2%
Goma xantana	0,15%
Água	para 100%

5 A formulação preparada apresenta as seguintes características:

Título de z-cipermetrina 9,9%; título de PBO total 25,1%; densidade 1,02; pH 8-9; viscosidade 200-800 cps; dimensão da micro-cápsula (diâmetro médio) 6-14 micron;

10 tamanho da emulsão 1-5 micron.

Exemplo 6

Preparação de uma formulação baseada em fenazaquin + PBO micro-encapsulada em poliuréia (PU) e PBO micro-emulsificado

15 Utilizando-se o mesmo procedimento do exemplo 1, é preparada uma formulação consistindo em uma emulsão de PBO (30%) e uma suspensão aquosa de fenazaquin (10%) + PBO (0,40%) encapsulados juntos em PU, a partir de uma pré-mistura A contendo fenazaquin a 25% e PBO a 1% e a partir
20 de uma pré-mistura B contendo PBO a 81%, com a seguinte composição final:

Pré-mistura A	40,0%
Pré-mistura B	37,0%

Agente de dispersão polimérico não iônico	2%
Agente anti-mofo	0,1%
Agente anti-espuma de silicone	0,2%
Goma xantana	0,15%
Água	para 100%

A formulação preparada apresenta as seguintes características:

Título de fenazaquin 9,9%; título de PBO total 30,3%; densidade 1,02; pH 8-9; viscosidade 200-800 cps; 5 dimensão da micro-cápsula (diâmetro médio) 3-10 micron; tamanho da emulsão 1-5 micron.

Exemplo 7

Preparação de uma formulação baseada em piridabeno + PBO micro-encapsulada em poliuréia (PU) e PBO micro-
10 *emulsificado*

Utilizando-se o mesmo procedimento do exemplo 1, é preparada uma formulação consistindo em uma emulsão de PBO (20%) e uma suspensão aquosa de piridabeno (5%) + PBO (0,93%) encapsulados juntos em PU, a partir de uma pré-
15 mistura A contendo piridabeno (16%) e PBO (3%) e a partir de uma pré-mistura B contendo PBO (81%), com a seguinte composição final:

Pré-mistura A	31,0%
Pré-mistura B	24,7%
Agente de dispersão polimérico não iônico	2%
Agente anti-mofo	0,1%
Agente anti-espuma de silicone	0,2%
Goma xantana	0,15%
Água	para 100%

A formulação preparada apresenta as seguintes características:

Título de piridabeno 4,9%; título de PBO total 20,8%; densidade 1,03; pH 8-9; viscosidade 200-800 cps; 5 dimensão da micro-cápsula (diâmetro médio) 4-10 micron; tamanho da emulsão 1-5 micron.

Exemplo 8

Preparação de uma formulação baseada em pirimetanil + PBO micro-encapsulada em poliuréia (PU) e PBO micro-
10 *emulsificado*

Utilizando-se o mesmo procedimento do exemplo 1, é preparada uma formulação consistindo em uma emulsão de PBO (20%) e uma suspensão aquosa de pirimetanil (10%) + PBO (0,93%) encapsulados juntos em PU, a partir de uma pré- 15 mistura A contendo pirimetanil (33%) e PBO (3%) e a partir de uma pré-mistura B contendo PBO (81%), com a seguinte composição final:

Pré-mistura A	31,0%
Pré-mistura B	24,7%
Agente de dispersão polimérico não iônico	2%
Agente anti-mofo	0,1%
Agente anti-espuma de silicone	0,2%
Goma xantana	0,15%
Água	para 100%

A formulação preparada apresenta as seguintes características:

20 Título de pirimetanil 9,9%; título de PBO total 20,8%; densidade 1,03; pH 8-9; viscosidade 200-800 cps; dimensão da micro-cápsula (diâmetro médio) 4-12 micron; tamanho da emulsão 1-5 micron.

Exemplo 9

Avaliação do tempo de liberação a partir de micro-cápsulas de poliuréia à temperatura ambiente

A avaliação do tempo de liberação para o princípio
5 ativo e PBO a partir das micro-cápsulas de poliuréia é realizada como se segue:

A formulação contendo o princípio ativo e PBO encapsulados juntos em PU e PBO micro-emulsificado é diluída a uma temperatura de cerca de 20°C com água
10 destilada, de maneira a se obter uma diluição do tipo agronômico (por exemplo, 20 g de princípio ativo/1000 l de água).

A suspensão é homogeneizada sob agitação, e uma amostra de 100 ml desta é retirada; a amostra, mantida
15 homogeneizada por agitação, é dividida em quatro alíquotas de 25 ml. Três alíquotas são simultaneamente transferidas para três placas de vidro, e mantidas nas condições ambientes, respectivamente por 1, 2, 6 horas.

Ao final de cada tempo de exposição, a placa de
20 vidro correspondente é lavada com uma quantidade fixa de n-hexano (que dissolve tanto o princípio ativo quanto o PBO, mas não dissolve a parede polimérica). A fase orgânica, contendo todo o princípio ativo e PBO liberados, é então analisada por HPLC, desta forma se obtendo a quantidade de
25 liberação a um dado ponto no tempo. A quarta alíquota, utilizada para determinar a liberação no tempo zero, é diretamente adicionada com n-hexano; a fase orgânica, contendo todo o PBO (e possivelmente ingrediente ativo) que é imediatamente disponível a partir da formulação, é

separada e ensaiada como acima por HPLC, para se determinar as quantidades dos dois componentes.

Os dados de liberação obtidos são os seguintes:

Formulação do exemplo 1

5

Tempo (h)	PBO micro-emulsificado (%)	PBO micro-encapsulado (%)	bifentrina (%)
0	100	0	0
1	100	96	20
2	100	100	65
6	100	100	100

Formulação do exemplo 2

Tempo (h)	PBO micro-emulsificado (%)	PBO micro-encapsulado (%)	α -cipermetrina (%)
0	100	0	0
1	100	50	30
2	100	100	90
6	100	100	100

Exemplo 10

Ensaio de mortalidade

10 O "bio-ensaio de mergulhia de folha" utilizado para testar a atividade de inseticidas contra *Bemisia tabaci* (mosca branca) biótipo B, foi similar ao descrito por Cahill, M. et al., Bull. Entomol. Res. 85, 181-187, 1995.

15 Plantas de algodão (*Gossypium hirsutum* L.) foram cultivadas sem qualquer exposição aos inseticidas. As folhas foram cortadas em formatos de disco e imersas em uma solução aquosa de inseticida contendo 0,01% de Agral e então deixadas secar a 25°C.

Folhas de controle foram imersas apenas em Agral e água destilada.

Cerca de 20 insetos adultos foram colocados nos pequenos discos de folha de algodão tratadas.

5 Os insetos foram deixados se alimentarem e a mortalidade máxima foi avaliada às 24 e 48 horas.

Pela utilização das formulações preparadas no exemplo 1 foram obtidos os resultados fornecidos na tabela 1.

10 LC50% i.a. (= ingrediente ativo) e LC99% i.a. indicam a quantidade de inseticida capaz de alcançar mortalidade de 50% e 99% dos insetos testados.

Para comparação, são fornecidos na mesma tabela os dados obtidos com bifentrina comercial na ausência do
15 composto sinérgico (PBO) e os dados obtidos com bifentrina comercial em uma mistura com a mesma quantidade de PBO presente na formulação do exemplo 1.

Os dados demonstram que a formulação do exemplo 1 é muito mais efetiva.

20

TABELA 1

PRODUTO	LC50% i.a. (ppm)	LC99% i.a. (ppm)
Bifentrina	0,01	257
Mistura Bifentrina+PBO	0,001	0,05
Formulação ex. 1	0,000024	0,0003

REIVINDICAÇÕES

1. Formulação de liberação retardada **caracterizada** pelo fato de que compreende dois componentes (A) e (B), onde (A) é um composto inseticida piretroide e (B) é o composto butóxido de piperonila (PBO) que exibe atividade sinérgica com (A) pelo aumento de sua efetividade, e na qual o tempo médio de liberação do componente (A) $[t_{(A)}]$ é retardado por um intervalo de tempo $\Delta t = [t_{(A)}] - [t_{(B)}]$ entre 1 e 12 horas em relação ao tempo de início médio de liberação do componente (B) $[t_{(B)}]$, e em que ambos os componentes (A) e (B) estão contidos em microcápsulas tendo um sistema de camada única baseado em poliésteres, poliamidas, poliureias, policarbamatos, poliuretanas ou polímeros de ureia-formaldeído, e as ditas microcápsulas estão combinadas com uma emulsão/microemulsão de liberação imediata contendo uma quantidade de 50% ou mais do componente (B) de modo que $[t_{(B)}]$ é zero e o tempo médio de liberação do componente (A) $[t_{(A)}]$ é retardado por um intervalo de tempo $\Delta t = [t_{(A)}]$ entre 1 e 12 horas, sendo o tempo médio de liberação do componente (A) o tempo pelo qual 50% (em peso) da quantidade total de (A) presente na microcápsula foi liberada, e em que a formulação contém ainda o agente sinérgico butóxido de piperonila (PBO) não encapsulado e misturado a surfactantes.

2. Formulação, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizada** pelo fato de que Δt está entre 2 e 10 horas.

3. Formulação, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 ou 2, **caracterizada** pelo fato de que o componente (A) é escolhido a partir de: aletrina, bioaletrina, tetrametrina, praletrina, cipermetrinas, esbioetrina, permetrina, fenpropatrina, transflutrina,

bifentrina, resmetrina, bioresmetrina, fenvalerato, esfenvalerato, etofenprox, imiprotrina, fenotrina, β -ciflutrina, deltametrina e cihalotrina.

4. Formulação, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, **caracterizada** pelo fato de que o material constituindo a parede da cápsula representa uma fração do peso da cápsula e varia entre 5% e 30%.

5. Formulação, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, **caracterizada** pelo fato de que o diâmetro médio da microcápsula está entre 1 e 100 micron.

6. Formulação, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, **caracterizada** pelo fato de que a quantidade do componente (A) em relação ao componente (B) em sua quantidade total está entre 1% e 1500%.

7. Formulação, de acordo com a reivindicação 6, **caracterizada** pelo fato de que a quantidade do componente (A) em relação ao componente (B) em sua quantidade total está entre 2% e 200%.

8. Formulação, de acordo com a reivindicação 6, **caracterizada** pelo fato de que a quantidade do componente (A) em relação ao componente (B) em sua quantidade total está entre 5% e 100%.

9. Processo para a preparação da formulação conforme definida em qualquer uma das reivindicações 1 a 8, **caracterizado** pelo fato de que compreende as seguintes etapas:

(i) preparar as microcápsulas compreendendo os componentes (A) e (B);

(ii) dispersar as microcápsulas obtidas em (i) em uma emulsão/microemulsão de uma quantidade adicional do componente (B).

10. Processo, de acordo com a reivindicação 9, **caracterizado** pelo fato de que na etapa (i) o material

que constitui a parede da microcápsula é poliureia, a microcápsula sendo formada pela reação, na presença do material a ser encapsulado, de: (a) um poliisocianato, sozinho ou em mistura com uma quantidade variável de outros isocianatos, tais como diisocianato de tolueno, (b) uma poliamina, ou como alternativa a (b), aplicação de calor para induzir uma hidrólise parcial dos grupos isocianatos, os quais subsequentemente se auto condensam sob condições a quente.

11. Processo, de acordo com a reivindicação 9, **caracterizado** pelo fato de que na etapa (i) o material constituindo a parede da microcápsula é poliamida, as microcápsulas sendo formadas pela reação, na presença do material a ser encapsulado, de: (a) um cloreto ácido, tal como cloreto de sebacoila sozinho ou em mistura com uma quantidade variável de outros cloretos ácidos, (b) uma poliamina ou uma polioxialquileno poliamina sozinho ou em mistura com amônia ou com outras aminas ou bases inorgânicas para neutralizar a acidez formada durante a polimerização.

12. Processo, de acordo com a reivindicação 9, **caracterizado** pelo fato de que na etapa (i) o material constituindo a parede da microcápsula é poliéster, poliuretano, policarbamato ou um polímero de ureia-formaldeído.

13. Método para erradicar insetos **caracterizado** pelo fato de que trata um substrato requerendo tratamento com uma formulação conforme definida em qualquer uma das reivindicações 1 a 8.

14. Uso da formulação conforme definida em qualquer uma das reivindicações 1 a 8, **caracterizado** pelo fato de que é como inseticida.

DESENHOS

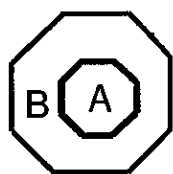


Figura 1

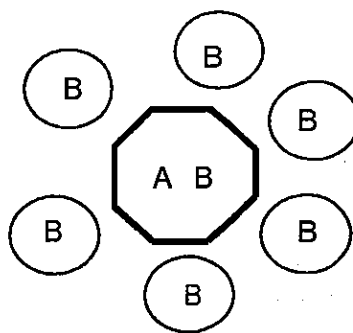


Figura 2