



25 NOV 1967

336382

Nº 336.382

A O I N 00/00

MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de concesión de una

PATENTE DE INVENCION

SOLICITANTE: RICHARDSON-MERRELL INC.

RESIDENCIA: 122 East 42nd Street - NEW YORK,

17 - New York, EE.UU.

ENUNCIADO: "UN METODO PARA LA PREPARACION DE

UNA COMPOSICION INSECTICIDA".

Prioridad: Patente n.º del

R/G.

336382

25



1 Este invento se refiere a composiciones insecticidas
que contienen butóxido de piperonilo y un alcaloide de Lobe-
lia. Más particularmente, este invento se refiere a compues-
tos insecticidas sinérgicos de estos materiales en los que
5 la eficacia insecticida de cada componente es aumentada por
la presencia del otro para producir un efecto combinado ines-
perado. El butóxido de piperonilo, esto es α -[2-(2-butoxie-
toxi)etoxi]-4,5-metilendioxi-2-propiltolueno, es un sinérgico
bien conocido para el piretro y la rotenona.

10 El género Lobelia está muy extendido en América del Nor-
te, en particular al este de las Grandes Mesetas. En la par-
te noroeste de América del Norte existen 15 especies de Lo-
belia. La Lobelia asiphilitica llamada comúnmente la gran --
Lobelia o la flor cardinal azul. La Lobelia inflata llamada
15 también tabaco de India. Esta es la especie de Lobelia que
se ha usado en medicina humana y veterinaria. Especies de Lo-
belia, en general no tan corrientes como las dos anteriores,
son Lobelia cardinalis, Lobelia dormanna, Lobelia urens, Lo-
belia erinus, Lobelia tupa y Lobelia spicata.

20 La bibliografía contiene referencias sobre ensayos de
la actividad insecticida de varios alcaloides de Lobelia o
sus extractos. Sin embargo, se ha encontrado poca o ninguna
actividad, y en efecto las pruebas de los solicitantes mues-
tran que los alcaloides de Lobelia tienen poca o ninguna ac-
25 tividad insecticida. Martin Jacobson, Insecticides from
Plants. A review of the Literature, 1941-1953, Agriculture
Handbook nº 154, cita que la Lobelia inflata fue probada por
Hartzel en 1944. Extractos de acetona y agua de la planta en-
tera son ineficaces contra la larva del mosquito. Del mismo
30 modo Heal y col., A Survey of Plants for Insecticidal Acti-

336382



1 vity, Lloydia 13 (1950), ensayaron un extracto acuoso de la
planta entera, el que fue algo tóxico para las cucarachas ale-
manas, no siendo tóxico para las cucarachas americanas ni pa-
ra las chinches de malas hierbas lechosas. Heal y col. tam-
5 bién utilizaron un extracto acuoso de Lobelia siphilitica,
que no era tóxico para las cucarachas alemanas ni para las
americanas. Heal y col., en 1953, ensayaron extractos acuosos
de Lobelia inflata y Lobelia tuna Linnaeus. Extractos líqui-
dos de las raíces y partes aéreas no fueron tóxicos ni para
10 las cucarachas alemanas, ni para las americanas, ni para las
chinches de malas hierbas lechosas. Los solicitantes han en-
contrado que los alcaloides principales de la Lobelia inflata
derriban a la mosca común después de varias horas de exposi-
ción; sin embargo, las moscas se recuperan uniformemente sal-
vo que permanezcan con los alcaloides durante un día aproxi-
15 madamente. Parece, que esta actividad insecticida está limi-
tada, que tiene poca o ninguna importancia significativa.

Se ha encontrado que cuando un alcaloide de Lobelia o
una sal de adición con ácido de éste se combina con butóxido
20 de piperonilo, el compuesto resultante tiene una actividad in-
secticida mucho mayor de lo que cabría esperar como resultado
del efecto aditivo de los componentes. La alta eficacia insec-
ticida del compuesto es especialmente sorprendente si se con-
sidera que los componentes de la mezcla poseen por sí mismos
25 muy poca actividad insecticida, y además otros alcaloides,
por ejemplo la nicotina, no parecen ser sinergizados con el
butóxido de piperonilo. Un compuesto particularmente útil, es
el que contiene butóxido de piperonilo junto con una mezcla de
alcaloides de Lobelia, obtenidos de una planta de Lobelia por
30 extracción con disolventes. Se pueden usar ácidos inorgánicos

336382

25



1 - u orgánicos para preparar las sales de adición con ácido, y-
los alcaloides pueden presentarse en forma de sal de adición
con ácidos, por ejemplo, nitratos, cloruros, sulfatos, ace-
tatos, propionatos, fosfatos, citratos y similares.

5 Los compuestos insecticidas de este invento tienen mu-
chas propiedades ventajosas. Así, se degradan muy rápidamente
en los sistemas biológicos y no se acumulan en la forma de
otros insecticidas usados anteriormente. Son estables en los
almacenamientos durante largos periodos de tiempo y no se al-
10 teran con la luz. Tienen toxicidad relativamente baja para
los vertebrados. Los alcaloides de Lobelia actúan sobre los
vertebrados en forma similar a la nicotina y el curare. La
nicotina se ha usado durante mucho tiempo como insecticida a
pesar de todas sus bien conocidas desventajas. La nicotina
15 es muy tóxica y por ingestión puede ser mortal casi instantá-
neamente. La nicotina es muy volátil y difícil de usar con
seguridad. Los alcaloides de Lobelia son menos tóxicos cuan-
do se inyectan y mucho menos tóxicos por otros caminos. Los
alcaloides de Lobelia se degradan rápidamente, como la nico-
20 tina, bien por microorganismos bien en los cuerpos de anima-
les metazoos. A diferencia de la nicotina, los alcaloides de
Lobelia no son volátiles y son estables al aire. Un alcaloi-
de de Lobelia o su sal de adición con ácido junto con butóxi-
do de piperonilo, produce enseguida la aparición de síntomas
25 insecticidas. Sin embargo, la nicotina no parece ser sinergi-
zada por el butóxido de piperonilo. La actividad de los al-
caloides de Lobelia parece ser bastante distinta de la de
los piretroides. Por ejemplo, una mezcla de butóxido de pi-
peronilo con alcaloides de Lobelia permanece activa en una
30 superficie de vidrio durante un mes aproximadamente. Cuando

336382



1 se exponen al aire de la misma forma las piretrinassolas
el poder insecticida se pierde casi instantáneamente. Las pi-
retrinas junto con butóxido de piperonilo se mantienen acti-
vas durante varias horas. Sin embargo, la mezcla no permane-
5 ce activa durante días.

Los alcaloides de Lobelia son un grupo reconocido de al-
caloides encontrados en plantas de Lobelia; también ha sido
sintetizado alguno de estos alcaloides. Estos alcaloides se
clasifican en el grupo de alcaloides de piridina o en el gru-
10 po piridina: piperidina. La química de los alcaloides de Lo-
belia se discute en varios textos y artículos, entre ellos
K.W. Bentley, The Alkaloids, Volumen I, 1957, Interscience
Publishers, New York, páginas 36-38. Los alcaloides de Lobe-
lia han sido discutidos también por R.H.F. Manske y H.I.
15 Holmes en The Alkaloids: Chemistry and Physiology, Academic
Press, Inc., New York, Volumen I, página 189. Como ejemplos
de alcaloides de Lobelia pueden mencionarse: la l-lobelina;
la dl-lobelina; la lobelanina; la lobelanidina, la norlobela-
nina, la norlobelanidina; la dl-lelobanidina; la l-lelobanidi-
20 na I; la l-lelobanidina II; la d-norlelobanidina; la lobinina;
la isolobinina; la lobinanidina; la isolobinanidina; la lofi-
lacrina, y la lofelina.

Un compuesto particularmente útil de alcaloides de Lo-
belia, es el que se obtiene por extracción con disolventes de
25 una planta de Lobelia. La extracción puede tener lugar a la
temperatura ambiente o a elevada temperatura, especialmente
bajo presión en un autoclave, con distintos disolventes como
agua, acetona, cloroformo, etanol y combinaciones de éstos.
Los métodos para recuperar dichos alcaloides se describen en
30 la patente inglesa nº 145.621 (1920); en la patente inglesa



336382

25

1 n° 145.622 (1920); en la patente inglesa n° 156.190 (1921);
en la patente inglesa n° 314.532 (1928) y en la patente esta-
dounidense n° 1.946.345 (1934).

5 Los compuestos sinérgicos insecticidas de este inven-
to, se pueden usar en una amplia variedad de especies de in-
sectos, tales como las moscas comunes (Musca domestica), las
moscas de los establos (Stomoxys calcitrans), las moscas de
racimo, las moscardas, las hormigas y similares.

10 Las composiciones sinérgicos de este invento pueden
presentarse como emulsiones acuosas, como polvos secos o mo-
jables, como disoluciones o en cualquier otro vehículo apro-
piado. Las composiciones insecticidas se pueden utilizar como
pulverizaciones, como polvos, como mezclas de aerosoles, como
15 composiciones insecticidas para revestimientos y como resi-
duos. En general, se pueden aplicar por los métodos corrientemente
usados para el control o reducción de insectos. Así,
estos compuestos insecticidas pueden ser formulados con solu-
ciones, diluyentes y vehículos portadores, adhesivos, pulveri-
zaciones, agentes humectantes y emulsificantes y otros ingre-
20 dientes.

Las proporciones relativas de los ingredientes activos
así como las de los portadores inertes, disolventes, disper-
siones y similares pueden variar entre amplios límites. Así
se pueden utilizar de 0,5 a 50 partes en peso aproximadamente
25 de butóxido de piperonilo por parte de alcaloide (o su sal de
adición con ácido). Con preferencia se utilizan de 1 a 20 par-
tes aproximadamente de butóxido de piperonilo por parte de al-
caloide y, en particular, se emplean de 5 a 15 partes de bu-
tóxido de piperonilo con el alcaloide. Se pueden usar técni-
30 cas convencionales para mezclar íntimamente el butóxido de pi-

336382

25



1 peronilo con el alcaloide de Lobelia.

Las cantidades de los componentes en las composiciones insecticidas finales se pueden variar entre amplios límites. Naturalmente, las composiciones insecticidas pueden estar
5 exentos de portadores, diluyentes o similares. Algunas veces, la composición final puede contener cantidades tan pequeñas como el 0,1 % aproximadamente de la mezcla de butóxido de piperonilo y alcaloides de Lobelia, aunque se prefiere que el compuesto contenga por lo menos un 0,5 % de la mezcla sinérgica.
10 gética.

Los siguientes ejemplos sirven para explicar el invento.

EJEMPLO 1

Se cortan en pequeñas partes 12 g de Lobelia siphilitica
15 tallo, hojas y cabezas de las flores, se colocan en un matraz con 200 ml de agua corriente y se introducen en un autoclave a una presión de 15 psig (1,05 kg/cm²) durante 15 minutos. La L. siphilitica se cosechó el 1 de octubre. Se filtra el extracto en caliente a través de un embudo cubierto con gasa y se añade 1 ml de butóxido de piperonilo a 50 ml del extracto.
20 Se humedece un papel de filtro con la preparación, se coloca en una placa Petri grande (140 mm de diámetro) y se colocan 3 moscas en la placa. Estas moscas mueren en 1 hora y 20 minutos. El derribamiento es moderadamente rápido, pero la muerte sobreviene más lentamente. Cuando el papel de filtro se separa de la placa, el residuo que permanece sobre el vidrio mató 5 moscas en 1 hora y 10 minutos.
25

EJEMPLO 2

Se colocan durante 15 minutos 12 g de L. siphilitica y
30 200 ml de agua, en un autoclave a una presión de 15 psig



336382

2

1 - (1,05 kg/cm²); se recuperan 150 ml del líquido. Se colocan
 en el fondo de 5 placas Petri pequeñas, 0,2 ml del extracto.
 Sobre cada placa se coloca butóxido de piperonilo en cantida-
 des graduales, según se indica en la Tabla I, y 4 moscas. Los
 5 resultados pueden verse en la Tabla I.

TABLA I

Alcaloide de Lobelia en el extracto (μ g)	Butóxido de piperonilo (ml)	Tiempo necesario para matar las moscas
16	0,04	1 hora
10 16	0,02	5 horas, 25 minutos
16	0,01	5 horas, 35 minutos
16	0,005	4 horas, 3 minutos
16	0,00	Todas vivas después de 28 horas

EJEMPLO 3

15 Se disuelven en 10 ml de agua 70 mg de sulfato de lobe-
 lina y se añaden 0,1 ml de butóxido de piperonilo. La solu-
 ción se esparce en el fondo de una placa Petri con ayuda de
 una varilla de vidrio. Se colocan varias moscas en esta placa
 muriendo todas en 19 minutos. Durante los 26 días siguientes
 20 se colocan en esta placa Petri un total de 63 moscas en gru-
 pos de 3 ó 4, sin adición de más componentes insecticidas. La
 placa se mantiene a la temperatura del laboratorio. Todas las
 moscas murieron, pero el tiempo de exposición aumentó gradual-
 mente a más de 9 horas el vigésimosexto día.

EJEMPLO 4

25 Se añaden 10 mg de sulfato de lobelina sobre 10 ml de
 agua y se colocan 0,2 ml de esta solución en 7 placas Petri.
 Se añade butóxido de piperonilo y los ensayos se realizan en
 dos días consecutivos según se indica en la Tabla II donde se
 30 exponen los resultados.

336382

25



TABLA II

EFEECTO DE 0,2 mg DE SULFATO DE LOBELINA EN SOLUCION, JUNTO CON CANTIDADES GRADUALES DE BUTOXIDO DE PIPERONILO SOBRE MOSCAS COMUNES

	Butóxido de piperonilo (ml)	Efecto sobre 2 moscas comunes 19 de Noviembre	Efecto sobre 2 moscas comunes 20 de Noviembre
5	0,000	Ningún efecto en 3 h	Ningún efecto en 4 h
	0,005	Derribamiento después de 1,5 horas	Derribamiento a las 2½ horas
10	0,007	Derribamiento después de 40 minutos	Derribamiento a las 2½ horas
	0,01	Derribamiento después de 25 minutos	Derribamiento a las 3 horas

EJEMPLO 5

15 Se disuelven en agua 70 mg de hidrocioruro de lobelina y se añaden a la solución 0,1 mg de butóxido de piperonilo. Se pipetea 0,1 ml de la solución en una placa Petri de 90 mm. El primer día se encierran 5 moscas en la Placa Petri muriendo en 35 minutos. Durante 26 días se ensayaron en esta

20 placa 63 moscas. Todas murieron, pero el tiempo comprendido entre la exposición y la muerte aumenta gradualmente a más de 9 horas al día vigésimosexto, que se considera como final de la actividad insecticida.

EJEMPLO 6

25 Se disuelven en 10 ml de agua, 70 mg de lobelanidina. Usando una varilla de vidrio, se esparcen 2 gotas (10 mg aproximadamente) sobre el fondo de una placa Petri y se encierran 4 moscas en la placa. Al cabo de 8 horas, las moscas son derr

30 badas, pero no mueren hasta transcurrido algún tiempo durante la noche. Posiblemente la inanición fue un factor en su muer-



1 te. Se añaden a la solución anterior 0,1 ml de butóxido de
piperonilo. Se pipetea 0,1 ml de la solución dentro de una
5 placa Petri de 90 mm. Cuatro moscas colocadas en el disco
mueren en un intervalo de 5 a 14 minutos. Un total de 63 mos-
cas en grupos de 3 ó 4 individuos se colocan en la placa Pe-
tri durante los 26 días siguientes. El vigésimosexto día, que
se considera como el final de la actividad, las moscas mueren
al cabo de más de 9 horas de exposición.

EJEMPLO 7

10

Formulación del aerosol

Freon 11	22 g
Freon 12	25 g
Acetona	3 g
Lobelanidina	50 mg
15 Butóxido de piperonilo	250 mg

15

En un cilindro (12 pulgadas de diámetro y 14 pulgadas
de altura) (30,48 cm de diámetro y 35,56 cm de altura) que
contiene 33 moscas se inyectan 1,8 g del aerosol completo de
la formulación anterior. Son derribadas 10 moscas en 10 minu-
20 tos; 24 moscas en 15 minutos y 30 en 30 minutos. Al cabo de
1½ horas de la inyección todas las moscas han sido derribadas.
Se ventila el cilindro y se recupera 1 mosca apta para volar
pero que presenta síntomas del tratamiento a que ha estado so-
metida.

25

EJEMPLO 8

Se introducen 28 moscas en el cilindro del Ejemplo 7, y
se pulverizan durante 1½ segundos usando 0,925 g de la formu-
lación de aerosol del Ejemplo 7. Se introducen 0,9 mg de lo-
belanidina. Son derribadas 4 moscas en 10 minutos; 9 en 15 mi-
30 nutos; 20 en 30 minutos, y 25 en 1 hora. Tres moscas muestran



336382

25

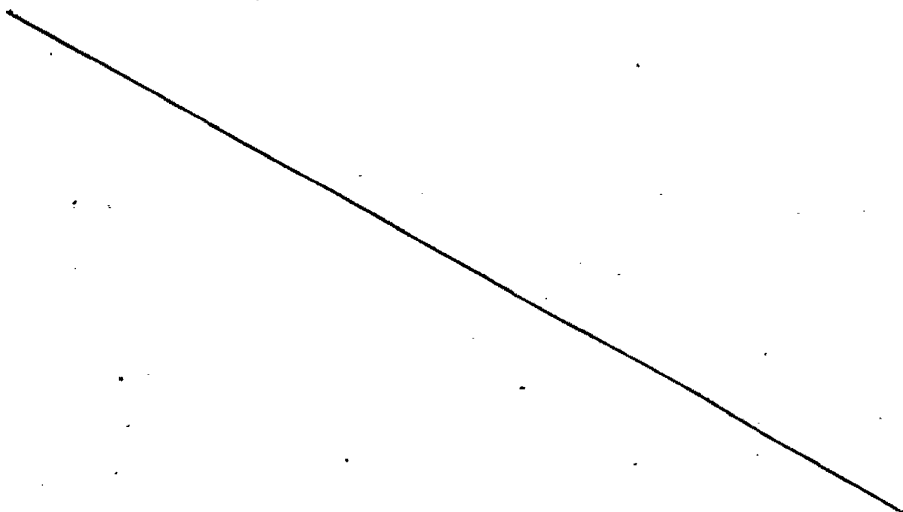
1 -síntomas del tratamiento pero no llegan a ser derribadas. La
jaula se ventila después de 1 hora y solamente se recuperan
las 3 moscas que no han sido derribadas.

EJEMPLO 9

5 Las pruebas con hormigas se limitaron a las obreras
de la hormiga de pavimento (Tetramorium caespitum). Se selec-
cionan como jaulas 4 matraces erlenmeyer de 1 litro, tapando
la boca con una placa Petri invertida. Se colocan 10 hormigas
en los erlenmeyers y se pulverizan con 0,475 g de la formula
10 ción de aerosol del Ejemplo 7. Todas las hormigas son derri-
badas en 52 minutos. Al cabo de 1 hora el matraz es ventila-
do completamente no recuperándose ninguna. Se colocan 7 hor-
migas en un segundo matraz, rociándose con 0,490 g de la mis-
ma formulación. La placa Petri que cierra la boca se separa
15 brevemente cada minuto durante 25 minutos. Al cabo de 1 hora
de ventilación solo 1 hormiga podía andar. Se colocan 14 hor-
migas en un tercer matraz , y se rocían con 0,550 g de la
formulación de aerosol del Ejemplo 7. Todas son derribadas en
45 minutos. Se abre y ventila el matraz. Una hora y 45 minu-
20 tos después no se recupera ninguna. Resultados similares se
obtienen con lobelanina y lobelina cuando se sustituyen por
la lobelanidina en formulaciones de aerosol similares a las
del Ejemplo 7.

25

30





1

- REIVINDICACIONES -

1. Un método para la preparación de una composición insecticida caracterizado porque comprende las etapas de --
mezclar butóxido de piperonilo y un alcaloide de Lobelia, --
una sal de adición con ácido de éste, o una mezcla de los --
mismos.

5

2. Un método según la Reivindicación 1, caracterizado
porque contiene de 0,5 a 50 partes aproximadamente y de
preferencia de 1 a 20 partes aproximadamente de butóxido --
de piperonilo por cada parte de alcaloide.

10

3. Un método según las Reivindicaciones 1 ó 2, ca--
racterizado porque el alcaloide es lobelina, lobelanina o --
lobelanidina.

15

4. Un método según las Reivindicaciones 1 o 2, ca--
racterizado porque contiene una mezcla de alcaloides de Lo-
belia obtenidos por extracción con disolvente de una plan--
ta de Lobelia.

20

5. Un método según la Reivindicación 4, caracteri--
zado porque los alcaloides de Lobelia se obtienen de la ---
planta de Lobelia siphilitica.

25

6. Un método según las Reivindicaciones 4 ó 5, ca--
racterizado porque contiene butóxido de piperonilo y el ex--
tracto total con disolvente de una planta de Lobelia.

7. Se reivindica por último como objeto sobre el --
que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita:
"UN METODO PARA LA PREPARACION DE UNA COMPOSICION INSECTI--
CIDA".

30

336382

25



1

Todo conforme queda descrito y reivindicado en la -
presente memoria descriptiva que consta de trece páginas --
mecanografiadas.

5

Madrid, 2 febrero de 1.967

BERNARDO UNGRIA
P.P.

10

15

20

25

30