



407 144

PATENTE DE INVENCION
gc/35376.

Memoria Descriptiva

sobre:

PROCEDIMIENTO PARA LA FOTOESTABILIZACION DE HORMONAS
DE LA METAMORFOSIS DE LOS INSECTOS.-

Solicitante DAUPEN S.A., entidad suiza, residente en ROVEREDO,
(Canton Grigioni), Suiza.-

Int. Cl.: A01 N

La presente invención se refiere a la fotoes-
tabilización de hormonas de la metamorfosis de los insectos,
utilizables como insecticidas biológicos.

5. Durante estudios anteriores, la solicitante,
puso a punto nuevos preparados de acción insecticida

407 144



biológica que contenían hormonas de la metamorfosis de los insectos, particularmente ecdisona, crustecdisona, makisterona A y muristerona, como se describe más detalladamente en la solicitud de patente española de la misma Solicitante nº 398.987 depositada el 18.1.1972, a las que nos remitimos para mayor detalle.

5.

No obstante, se ha observado que estas hormonas, pertenecientes a la clase de los esteroides polihidroxilados (y más concretamente la de los ecdisteroides) y cuya molécula contiene un grupo cetónico conjugado con un doble enlace, son fotosensibles.

10.

En efecto, la exposición a la luz solar causa en breve tiempo degradaciones destructivas de estas sustancias, tanto en estado sólido como en solución. Esto delimita las posibilidades de empleo (desde el punto de vista de una acción prolongada en el tiempo, de las mencionadas hormonas de la metamorfosis de los insectos en formulaciones destinadas al control de la población de insectos nocivos, ya que su estructura molecular no puede mantenerse intacta durante un tiempo bastante prolongado para su uso como insecticidas.

15.

Se ha encontrado ahora, y constituye el objeto de la presente invención, que los problemas arriba indicados se resuelven radicalmente, obteniendo una eficaz protección contra la degradación operada por la luz sobre estos esteroides, si se asocian a los mismos unas sustancias fotoprotectoras adecuadas, capaces de neutralizar previamente los efectos destructores de los rayos ultravioletas.

25.

El procedimiento de estabilización según la presente invención se caracteriza pues por el hecho de que a los ecdisteroides útiles como insecticidas de acción biológica,

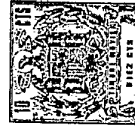
30.



5. se mezclan cantidades estabilizadoras de sustancias absorbentes y fotoprotectoras. En particular, los objetivos de la presente invención se alcanzan cuando los compuestos que absorben los rayos ultravioletas se escogen entre los que se utilizan habitualmente por la protección de materias plásticas, como las o-hidroxibenzofenonas, los benzotriazoles y los ácidos fenilglicoxílicos sustituidos y sus sales. Se obtienen resultados muy ventajosos cuando se elige el estabilizador entre las dos últimas clases de compuestos.
10. El producto insecticida biológico según la presente invención, a su vez, se caracteriza por el hecho de que contiene como principio activo una o varias hormonas de la metamorfosis de los insectos y como estabilizador una sustancia fotoprotectora capaz de neutralizar los efectos destructores de los rayos ultravioletas.
15. Las concentraciones útiles de estas sustancias protectoras contra los efectos de los rayos ultravioletas para obtener la acción estabilizadora y por lo tanto la protección de las hormonas de la metamorfosis de los insectos, varían según las características de la formulación y quedan comprendidas entre 0,005 y 5 g por 100 partes en peso de formulación terminada. En general, son suficientes concentraciones que varían desde el límite inferior arriba indicado hasta un peso igual al de la hormona u hormonas presentes en la formulación.
20. Los efectos estabilizadores de las sustancias fotoprotectoras y absorbentes de los rayos ultravioletas anteriormente indicadas, se manifiestan en dosis como las antes mencionadas por un periodo de tiempo suficiente para garantizar la acción biológica de las hormonas de la metamorfosis.
- 25.
- 30.

407 144

- 4 -



Otro aspecto muy importante desde el punto de vista de la aplicación como insecticida biológico de las hormonas de la metamorfosis de los insectos reside en el hecho de que, variando la cantidad de sustancia fotoestabilizadora presente en la formulación, se puede regular a voluntad la duración del periodo de estabilidad del producto insecticida, antes de que sufra la acción fotoquímica y termine la acción sobre los insectos.

5.

Las hormonas de la metamorfosis que, entre otras, resultan sensibles a la estabilización, son por ejemplo: la ecdisona, la crustecdisona (ecdisterona o ecdisona β), la makisterona A, la muristerona. Además queda perfectamente estabilizado para el empleo un extracto total conteniendo las sustancias arriba indicadas y otros ecdisteroles. Dicho extracto se obtiene según las enseñanzas que se contienen en la solicitud de patente anteriormente citada.

10.

15.

Para la realización práctica de compuestos estabilizados de hormonas de la metamorfosis de los insectos, los fotoestabilizadores deben mezclarse íntimamente al principio o principios activos y a los demás ingredientes de la formulación, si se trata de preparados en estado sólido en polvo. En el caso de preparados en estado líquido, en solución o en suspensión, el estabilizador, disuelto en disolventes oportunos, en forma de solución madre, se añade a la solución o a la suspensión de la hormona o de las hormonas de la metamorfosis y de los demás ingredientes.

20.

25.

Como disolventes aptos para la preparación de las soluciones madres, entre los fotoestabilizadores ante los rayos ultravioletas pertenecientes a la clase de los benzotriazoles, se pueden emplear, por ejemplo: la acetona, la metiletil-

30.

407144



cetona, el acetato de etilo, el acetato de butilo, el benceno, el tolueno, el alcohol etílico, el alcohol metílico, la ligroína.

5. En el caso de los derivados del ácido fenilglio-
xílico y de sus sales, se pueden emplear sin embargo, para la
preparación de las soluciones madres, la glicerina, el 1,2-
propanodiol, el alcohol propílico normal, los polietilengli-
coles y los aceites vegetales. Finalmente, para las sales
del ácido fenilglio-xílico se pueden preparar también solu-
ciones madres en agua.
10. Los preparados estabilizados de hormonas de la
metamorfosis, se pueden realizar igualmente diluyendo simul-
táneamente en uno de los disolventes arriba indicados, o en
mezclas de algunos de los citados disolventes, el fotoesta-
bilizador y la hormona u hormonas; posteriormente, puede
dispersarse esta solución sobre el excipiente o sobre los
ingredientes sólidos del preparado y a continuación se proce-
de a la evaporación del disolvente o disolventes por venti-
lación simple o manteniendo la masa bajo vacío. El residuo
deseado puede triturarse después finamente utilizándose el
polvo tal como está, o bien tratándolo ulteriormente con
disolventes apropiados para obtener un concentrado. Los
preparados estabilizados de hormonas de la metamorfosis de
los insectos obtenidos según los criterios arriba expuestos,
y como se precisará con más detalle en los ejemplos que si-
guen, pueden ser empleados directamente como insecticidas,
o bien pueden ser introducidos en formulaciones más comple-
jas.
15. Los ejemplos siguientes se dan solo a título pura-
mente indicativo y no limitan el alcance de la presente in-
- 20.
- 25.
- 30.

407144

- 6 -



vención.

EJEMPLO 1

5. A 10 g de crustecdisona (ecdisterona, β ecdisona) se añaden 0,5 g de un 2-(Hidroxifenil)2H-benzotriazol alquilato (como por ejemplo Tinuvin 327). Los dos productos deben triturarse previamente hasta una granulometria de 60 mallas/cm. El polvo se agita en un mezclador para polvos finos hasta obtener una mezcla homogénea de las dos sustancias. La composición obtenida es un preparado estabilizado de crustecdisona.
- 10.

EJEMPLO 2

15. Se procede análogamente al ejemplo 1, utilizando en lugar de la crustecdisona, la misma cantidad de un extracto conteniendo crustecdisona, makisterona A, ecdisona, muristerona y otros esteroides polioxidrilados.

EJEMPLO 3

20. En 250 ml de acetona se diluyen 1 g de ecdisona y 100 mg de un 2-(2-hidroxifenil)-2H-benzotriazol alquilato (como por ejemplo el Tinuvin 328). La solución acetónica se distribuye, en un mezclador, sobre 1 kg de talco en polvo ventilado. La acetona se aleja de la masa manteniéndola en secador bajo vacío calentado a 40°C hasta eliminar totalmente el disolvente.

25. De este modo, se obtiene un preparado estabilizado de crustecdisona.

EJEMPLO 4

- Se procede análogamente al ejemplo 3, empleando, en lugar de la ecdisterona, la ecdisona.

EJEMPLO 5

30. Se pesan 0,5 g de crustecdisona y se diluyen en



5. 200 ml de 1,2-propanodiol a 50°C. Se pesan 25 mg de un 2-(2-hidroxifenil)-2H-benzotriazol alquilato (como por ejemplo el Tinuvin 327) y se diluyen en 175 ml de 1,2-propanodiol. Esta segunda solución se une a la primera y a continuación se añade agua hasta un volumen de 500 ml. La solución así obtenida es una solución estabilizada de crustecdisona.

EJEMPLO 6

Se procede análogamente al ejemplo 5 utilizando en lugar de crustecdisona la makisterona A.

10. EJEMPLO 7

Se pesan 2 g de ecdisterona. Se pesan aparte 60 g de polivinilpirrolidona. Los dos productos se diluyen en 100 y 600 ml de alcohol etílico, respectivamente. Aparte se prepara una solución al 10% p/v de sal sódica de un ácido fenilglioílico sustituido en agua (como por ejemplo Busolex 161). Las dos soluciones alcohólicas se reúnen y se evaporan en seco en el evaporador giratorio a temperatura máxima de 50°C hasta secarlas totalmente. Al residuo cristalino se añaden 20 ml de la solución madre de Busolex 161 y a continuación se lleva hasta 1 litro de volumen con agua.

15. De este modo se obtiene una solución acuosa estabilizada de ecdisterona.

EJEMPLO 8

20. Se procede análogamente al ejemplo 7, utilizando, en lugar de la ecdisterona, 2 g de extracto compuesto por crustecdisona, makisterona A, ecdisona, muristerona y otros esteroides polioxidrilados.

EJEMPLOS 9 y 10

25. Se ha probado experimentalmente la actividad protectora de los fotoestabilizadores según la invención en re-

30.

407144



lación con la degradación efectuada por la luz o, en condiciones más desfavorables, de los rayos ultravioletas sobre las hormonas de la metamorfosis de los insectos arriba citadas, se ha probado experimentalmente con los resultados que se recogen en las dos tablas siguientes:

5.

Los experimentos se han realizado sobre soluciones conteniendo, disueltas en metanol, cantidades determinadas de crustecdisona (ejemplo 9) y de muristerona (ejemplo 10), en presencia de cantidades progresivamente crecientes de diversos compuestos fotoprotectores y absorbentes de los rayos ultravioletas, que, en ambos ejemplos, estaban representados respectivamente por:

10.

Tinuvin 327 y 328 (para la clase de los benzotriazoles)
Euxolex (para la clase de los ácidos fenilenglioxílicos sustituidos).

15.

La última prueba, que se dé en las tablas, es la que se refiere únicamente a la hormona, sin fotoestabilizador, mantenida en la obscuridad.

20.

Cada prueba representa la media de cinco medidas. La determinación cuantitativa de la hormona se efectúa mediante separación cromatográfica sobre capa fina, utilizando como disolvente la mezcla cloruro de metileno: metanol: agua = 79:15:1, sobre platillos preparados Merck Kieselgel F 254 art. 5715. Las manchas se han dosificado después cuantitativamente en el densitómetro Vitatron. Todas las pruebas se refieren a medidas realizadas después de exposición a la luz de una lámpara Philips HPK 125 durante una hora y media.

25.

407144

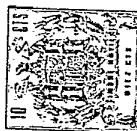
Tabla 1 - CRUSTACEONAS

Prueba	EUSOLEX		TINUVIN 327		TINUVIN 328	
	Relación porcentual hormona estabilizador	% de hormona que sobrevive	Relación porcentual hormona estabilizador	% de hormona que sobrevive	Relación porcentual hormona estabilizador	% de hormona que sobrevive
1	14/1	0	9.4/1	27	9.7/1	29
2	7/1	27	4.7/1	52	4.85/1	64
3	4.67/1	44	3.12/1	66	3.23/1	90
4	3.5/1	94.5	2.35/1	92	2.42/1	95
5 (luz)	-	0	-	0	-	0
6 (oscuridad)	-	100	-	100	-	100

407 144

TABLA 1 - CRUSTECLISONA

Prueba	EUSOLEX		TINUVIN 327	
	Relación ponderal hormona-estabilizador	% de hormona que sobrevive	Relación ponderal hormona-estabilizador	% de hormona que sobrevive
1	14/1	0	9.4/1	27
2	7/1	27	4.7/1	52
3	4.67/1	44	3.12/1	66
4	3.5/1	94.5	2.35/1	92
5 (luz)	-	0	-	0
6 (oscuridad)	-	100	-	100



VIN	327	TINUVIN	328
ón al a- li-	% de hormona que sobrevi- ve	Relación pon- deral hormona- estabilizador	% de hormona que sobrevive
/1	27	9.7/1	29
/1	52	4.85/1	84
/1	66	3.23/1	90
/1	92	2.42/1	95
	0	-	0
	100	-	100

407 144

- IC -



Tabla 2 - MUISTIENNA

Prueba	MUSOLEX			TIRUVIN 327			TIRUVIN 328		
	Relación ponderal hormona-estabilizador	% de hormona que sobrevive	Relación ponderal hormona-estabilizador	% de hormona que sobrevive	Relación ponderal hormona-estabilizador	% de hormona que sobrevive	Relación ponderal hormona-estabilizador	% de hormona que sobrevive	
1	10.1/1	0	9.45/1	42.5	9.85/1	66.5			
2	5.05/1	26.0	4.73/1	65.5	4.93/1	80			
3	3.37/1	43	3.15/1	78.5	3.29/1	100			
4	2.66/1	93	2.37/1	96	2.47/1	100			
5 (luz)	-	0	-	0	-	0			
6 (oscuridad)	-	100	-	100	-	100			

407 144

- 10 -

TABLA 2 - MURISTERONA

Prueba	BUSOLEX		TINUVIN 327	
	Relación ponderal hormona-estabilizador	% de hormona que sobrevive	Relación ponderal hormona-estabilizador	% de que s ve
1	10.1/1	0	9.45/1	42
2	5.05/1	26.0	4.73/1	65
3	3.37/1	43	3.15/1	78
4	2.66/1	93	2.37/1	96
5 (luz)	-	0	-	0
6 (oscuridad)	-	100	-	100



327

TINUVIN 328

% de hormona que sobrevive	relación ponderal hormona-estabilizador	% de hormona que sobrevive
42.5	9.85/1	66.5
65.5	4.93/1	80
78.5	3.29/1	100
96	2.47/1	100
0	-	0
100	-	100



se ha elegido el tiempo de 1,5 horas sobre la base del hecho que resulta el tiempo necesario para la destrucción total de la hormona presente en la solución no protegida y expuesta a la luz de la lámpara.

5.

Los datos que se derivan de las tablas demuestran que se pueden regular la duración de la fotoestabilización en relación con la cantidad de fotoestabilizador empleado. Que la ausencia de fotoestabilizador lleva rápidamente a la desaparición de la hormona presente en la solución. Que todos los fotoestabilizadores adoptados son activos como protectores.

10.

N O T A

15.

Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas, son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a una Solicitud de Patente, presentada en Italia, con fecha 29 de septiembre de 1971, bajo el número 29276 A/71; acogiéndose por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España, sobre: PROCEDIMIENTO PARA LA FOTOESTABILIZACIÓN DE HORMONAS DE LA METAMORFOSIS DE LOS INSECTOS; caracterizándose por lo siguiente:

20.

25.

30.

1.- Procedimiento para la fotoestabilización de hormonas de la metamorfosis de los insectos, respecto a la acción de la luz, caracterizado porque comprende mezclar con dichas hormonas cantidades estabilizadoras de sustancias

407 144 - 12 -



fotoprotectoras que absorben los rayos ultravioletas.

2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque dichas sustancias fotoestabilizadoras son compuestos de la clase de los benzotriazoles.

5. 3.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque dichas sustancias estabilizadoras son ácidos fenilglicólicos sustituidos y sus sales.

10. 4.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque dicha sustancia estabilizadora se mezcla en cantidades comprendidas entre 0,005 y 5 gramos por cada 100 gramos de formulación terminada.

15. 5.- Procedimiento según la reivindicación 1 y la reivindicación 4, caracterizado porque dicha sustancia estabilizadora se añade en cantidad y peso igual al peso de las hormonas de la metamorfosis de los insectos presente en la formulación terminada.

6.- Procedimiento para la fotoestabilización de hormonas de la metamorfosis de los insectos, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

20. Esta Memoria consta de 12 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid,

29 SET. 1972
DAUTEN S.A.-

M. GOMEZ ACEBO Y MODET

per Firmado: J. Suarez Diaz

Jesús Suarez